

Санкт-Петербургский государственный университет

***КОСАРЕВА Ева Альбертовна***

**Выпускная квалификационная работа**

***Фенотипы сахарного диабета 2 типа***

Уровень образования:

Направление *31.05.01 «Лечебное дело»*

Основная образовательная программа *СМ.5058. «Лечебное дело»*

Научный руководитель:

доцент кафедры госпитальной терапии МФ СПбГУ,

к.м.н., доцент,

Хмельницкий Олег Константинович

Рецензент:

начальник кафедры физической и реабилитационной медицины

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова» МО РФ,

д.м.н.,

Ковлен Денис Викторович

Санкт-Петербург

2023

## Оглавление

Перечень условных обозначений и символов .....	3
Введение .....	5
Глава 1. Обзор литературы .....	8
1. Как выделяют фенотипы и большие успехи в этой области. ....	8
2. Фенотипы СД2, полученные в результате кластерного анализа, и их характеристики. ....	10
3. Другие существующие системы фенотипов. ....	13
4. Исследование результатов индивидуализированного подхода к лечению пациентов при различных фенотипах СД2. ....	14
5. На каком этапе своего развития находится концепция фенотипов СД2. ....	15
Глава 2. Материалы и методы .....	17
Глава 3. Результаты .....	24
Заключение .....	38
Выводы .....	40
Список литературы .....	42

## Перечень условных обозначений и символов

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ГДА – антитела к глутаматдекарбоксилазе

ДНП – диабетическая нефропатия

ДПП – диабетическая сенсорная полинейропатия

ДРП – диабетическая ретинопатия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ОБ – обхват бедра

ОПП – острое повреждение почек

ОТ – обхват талии

ПОГП – пероральные сахароснижающие препараты

СД – сахарный диабет

СД1 – сахарный диабет 1 типа

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТГ – триглицериды

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ЭХО-КГ – эхокардиография

НОМА-IR – модельная оценка гомеостаза для оценки чувствительности тканей к инсулину

HbA1c – гликированный гемоглобин

SID – фенотип с тяжелой инсулинопенией

SIR – фенотип с тяжелой инсулинорезистентностью

uACR – соотношение микроальбумин в разовой порции мочи (мг)/ креатинин крови (г)

## Введение

### Актуальность

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет серьезную проблему для здоровья большой и при этом быстро растущей части мирового населения. Эпидемия ожирения и увеличение средней продолжительности жизни привели к тому, что распространенность СД2 неуклонно растет. По оценкам на 2021 год, глобальная распространенность сахарного диабета (СД) составила 536.6 млн человек, а к 2045 году это число увеличится до 783.2 млн. [1] Почти треть больных СД имеет сопутствующую сердечно-сосудистую патологию. [2] Несмотря на современные достижения в области медикаментозного лечения СД, у значительной части больных развиваются тяжелые и угрожающие жизни осложнения (со стороны сердечно-сосудистой системы и почек, гипогликемия и др.), а преждевременная смертность остается высокой. [3] СД2 и его осложнения по-прежнему являются главной причиной заболеваемости и смертности в развитых странах.

Сегодня СД2 - диагноз исключения. Его основные признаки - гипергликемия без признаков аутоиммунного повреждения островковых бета-клеток и развитие заболевания во взрослом возрасте. Если при диагностике не встречаются критерии сахарного диабета 1 типа (СД1), моногенного сахарного диабета или диабета беременных, считается, что пациент имеет СД2. Согласно этой логике 90% всех пациентов с СД имеют диагноз СД2. К сожалению, такое деление не раскрывает полной картины патогенеза СД2, не дает представления о клинических исходах у каждого отдельного пациента, а недифференцированный подход к лечению (“one-size-fits-all”) далеко не всегда дает желаемые результаты. [4]

СД2 - скорее гетерогенная группа заболеваний, каждое со своими патогенезом, факторами риска, клинической картиной, течением (прогрессией), исходами (учитывая широкий разброс по сердечно-сосудистому риску) и ответом на терапию.

Исследования в рамках традиционных клинических субгрупп не продемонстрировали каких-либо надежных результатов, доказывающих для них бóльшую пользу или вред используемых пероральных гипогликемических препаратов (ПОГП), и потому не помогли врачам в выборе наиболее оптимальной стратегии лекарственной терапии в каждом отдельном случае заболевания. Так медицинское сообщество пришло к пониманию того, что для начала необходимо научно обоснованно выделить однородные группы пациентов, а попытки это сделать оформились в создание фенотипов СД2.

#### Цель и задачи исследования

Цель исследования: Изучить клинические особенности фенотипических вариантов СД 2 типа.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-лабораторные показатели у пациентов с СД 2 типа.
2. Выделить фенотипические варианты СД 2 типа и их ключевые признаки.
3. Выявить связь между фенотипическими вариантами СД 2 типа и хроническими осложнениями СД.

#### Научная новизна

Впервые была изучена возможность выделения фенотипов СД2 в популяции больных СД2 в России (в Северо-Западном регионе) и произведен подбор клинических признаков для сравнения при делении пациентов с СД2 на субгруппы.

#### Практическая значимость

Практическая значимость определяется возможностью оценки индивидуального прогноза и риска развития осложнений у больных СД2, а также будущей возможностью оптимизации терапии и улучшения клинических исходов: улучшение контроля гликемии (ремиссия), замедление прогрессии заболевания (например, у аутоиммунного фенотипа СД2 [5]), снижение риска осложнений (как от основного заболевания, так и от терапии) и уменьшение затрат здравоохранения.

## Глава 1. Обзор литературы

### *1. Как выделяют фенотипы и большие успехи в этой области.*

В основе деления на фенотипы могут лежать клинические, биохимические, генетические признаки и данные лучевых исследований.

Существует множество методов выделения групп в гетерогенных популяциях: машинное обучение с методом кластеризации (“обучение без учителя”), стратификация с выбором простых клинических параметров имеющих динамику (н-р, гликированный гемоглобин (HbA1c) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [6]), в прошлом - традиционные клинические субгруппы (например, “толстый и тонкий”) и др.

Большой интерес представляют подходы с использованием машинного обучения. В мае 2018 г. Emma Ahlqvist с коллегами [7] представила исследование, целью которого было создание классификации пациентов с СД; они работали с большой базой данных с использованием такого метода машинного обучения, как неконтролируемая кластеризация. Было выбрано 6 параметров, которые можно измерить на одном визите врача и на изменение значений которых не влияет терапия: возраст на момент постановки диагноза, индекс массы тела (ИМТ), антитела к глутамат декарбоксилазе (ГДА) (для выявления пациентов с аутоиммунным СД), уровень HbA1c (для оценки контроля гликемии), модельная оценка гомеостаза 2 (НОМА2)-В (для оценки функции  $\beta$ -клеток на основе концентрации С-пептида в сыворотке крови) и НОМА2-IR (для оценки чувствительности тканей к инсулину). Используя данные 8980 человек из группы All New Diabetics in Scania (лонгитудинальная когорта, цель которой - регистрация и сбор исходных метаболических профилей всех пациентов с впервые диагностированным диабетом в регионе



Scania в Швеции), им удалось выделить 5 групп пациентов, которых можно различить в начальном периоде заболевания и которые демонстрировали различные клинические траектории с точки зрения начала терапии и развития осложнений (ранних и поздних).

Разработка достоверных методологий для выявления фенотипов СД2 знаменует собой важный этап в изучении гетерогенности СД2. Логика последующих исследований заключается в: валидации (система фенотипов воспроизводится и имеет клиническую значимость) и рафинировании (и дополнении новыми параметрами) кластеров и в конечном итоге проведении проспективных исследований по оценке эффективности терапии (сравнивая различные тактики и группы препаратов) и прогноза у разных фенотипов. Валидация в других когортах пациентов СД2, в том числе других географических популяциях, необходима для подтверждения универсальности методологии кластеризации. В исследовании Ahlqvist и соавт. [7] кластеры ANDIS были точно воспроизведены в двух дополнительных когортах, включая меньшую по числу участников с длительно текущим СД2. Также это удалось сделать Dennis и соавт. [6] в когортах пациентов с СД2 из исследований ADOPT and RECORD с акцентом на исходы, связанные с гликемией и почечной недостаточностью; и Anna R. Kahkoska с соавт. [3], изучавшими спектр-частоту-срок осложнений у кластеров ANDIS (сердечно-сосудистые события [включая большие сердечно-сосудистые события, смерть от сердечно-сосудистой патологии, нефатальный инсульт и сердечную недостаточность], смерть от всех причин, новую или прогрессирующую нефропатию и тяжелую гипогликемию) на основе базы данных пациентов, ранее принимавших участие в исследованиях DEVOTE, LEADER и SUSTAIN-6.

## **2. Фенотипы СД2, полученные в результате кластерного анализа, и их характеристики.**

Выделяемые на сегодняшний день фенотипы, полученные в результате кластерного анализа в исследованиях различных авторов [8]:

*Аутоиммунный фенотип.* Аутоиммунный фенотип был описан во многих когортах пациентов с СД2. Он характеризуется наличием ГДА, молодым возрастом больных, низким ИМТ, плохим метаболическим контролем и дефицитом инсулина. Этот фенотип часто демонстрирует высокий уровень HbA1c на момент постановки диагноза и его плохой контроль, высокую частоту развития кетоацидоза и наикратчайший срок от начала заболевания до перехода на постоянное использование инсулина. В некоторых случаях данный фенотип был ассоциирован с более высоким риском развития диабетической ретинопатии. Следует отметить, что эта группа пациентов может включать лиц с ошибочно диагностированным СД2, в действительности имеющих латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA) (отдельная нозологическая форма СД, сочетающая в себе клинические и генетические признаки СД1 и СД2).

*Фенотип, связанный с инсулином (Insulin-related phenotype).* Многочисленные исследования выявили фенотипы, характеризующиеся изменениями в регуляции уровня глюкозы крови в форме инсулинорезистентности и/или дефицита инсулина. Фенотип с тяжелым дефицитом инсулина (*инсулинопенический*) (*SID*) имеет сходство с аутоиммунным фенотипом (например, молодой возраст развития заболевания, низкий ИМТ, плохой метаболический контроль и низкий уровень секреции инсулина), но при нем отсутствуют ГДА. Этот фенотип часто демонстрирует высокий базальный уровень HbA1c и плохой его контроль, высокую частоту кетоацидоза, самый высокий риск развития диабетической ретинопатии, сердечно-сосудистых осложнений и смертности от всех причин, более высокий

риск диабетической болезни почек и наибольшую распространенность автономной дисфункции сердца и диабетической нейропатии.

*Тяжелый инсулинорезистентный фенотип (SIR)* характеризуется выраженной инсулинорезистентностью с гиперинсулинемией и ожирением (метаболически нездоровый тип ожирения [23], [24]); далее его можно подразделить по распределению жировой ткани (висцеральное, в печени и синусе почки), уровню секреции инсулина и его дефициту, длительности диабета и отсутствию активации нативным (собственным) инсулином его рецепторов. В целом, у данного фенотипа наибольшая распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), высокий риск развития хронической болезни почек (ХБП) (и самый высокий среди всех фенотипов риск развития диабетической нефропатии и макроальбуминурии) и сердечно-сосудистой патологии (особенно атеросклероза сердечно-сосудистой системы) и высокая смертность. Поскольку инсулинорезистентность и гиперинсулинемия ассоциированы с возникновением опухолей и развитием деменции (болезни Альцгеймера) [10,11], SIR может также нести в себе риски развития злокачественных новообразований и деменции [9].

*Легкий диабет, связанный с ожирением (Mild obesity-related phenotype).* Отличается от тяжелого инсулинорезистентного фенотипа отсутствием признаков инсулинорезистентности. Этот фенотип ассоциируется с меньшим числом классических осложнений СД (макро- и микрососудистых), но с более высоким риском развития сердечной недостаточности и эпизодов гипогликемии. Ожирение может быть связано с возникновением диабета в меньшей степени, чем при SID фенотипе. Оно напоминает здоровый тип ожирения и имеет меньше связанных с ожирением осложнений (артериальная гипертензия, дислипидемия, НАЖБП) чем при SID.

*Фенотип, связанный с возрастом.* Несколько исследований выявили фенотип, характеризующийся легкими метаболическими нарушениями, отличительной чертой которого является пожилой возраст. Он чаще встречается у женщин и при нем уровень HbA1c, в большинстве случаев, достигает своих целевых значений в кратчайшие сроки. Однако он не продемонстрировал сколько-нибудь воспроизводимого профиля рисков осложнений СД, кроме высокого риска сердечно-сосудистой смертности.

*Различия между фенотипами в зависимости от пола.* Во всех фенотипических исследованиях наблюдались различия по половому признаку. В исследованиях, использующих рутинные клинические признаки, фенотипы, в половой структуре которых преобладали женщины, были, как правило, моложе, имели более низкий ИМТ, более низкое систолическое артериальное давление (САД) и реже имели в анамнезе ишемическую болезнь сердца (ИБС). Для них также характерны более высокие уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и более частое наличие в анамнезе цереброваскулярной болезни и атеросклероза периферических артерий. В отличие от предыдущих исследований, в которых подчеркивалась более высокая частота эпизодов тяжелой гипогликемии среди женщин, Segar и соавт. [12] показали, что фенотипы, в которых преобладают женщины, имеют самый низкий риск гипогликемических событий, предполагая отсутствие прямой взаимосвязи между полом и гипогликемическими событиями. У фенотипов, которые выделяли на основе полового признака, также обнаружили отличающиеся по профилю и частоте риски сердечно-сосудистых событий.

В исследованиях, в которых использовали параметры, характеризующие метаболизм глюкозы, женщины с гораздо меньшей вероятностью попадали в фенотипы с дефицитом инсулина и с наибольшей - в легкий диабет, связанный с ожирением, и диабет, связанный с возрастом. В фенотипах, выделяемых на

основе результатов исследования ЭХО-КГ, женщины с СД2 чаще относились к фенотипу с диастолической дисфункцией и ожирением и реже всего - к фенотипу с увеличенной массой левого желудочка и систолической дисфункцией.

### ***3. Другие существующие системы фенотипов.***

Поскольку кластерный анализ зависит от выбранных дифференциальных признаков, фенотипы, которые выделялись по разной комбинации признаков, невозможно сгруппировать вместе. Так, например, были выделены фенотипы на основе рутинных клинических признаков (параметров) [13], траекторий HbA1c [14], картины ЭХО-КГ [15] и генетических маркеров [26].

Существующая на данный момент система фенотипов, несмотря на свою воспроизводимость в различных исследованиях и популяциях больных, имеет и критику: действительно ли ее клиническое значение превосходит другие методы деления больных СД2 на субгруппы? Хотя John M Dennis и соавт. [4] удалось выделить те же кластеры, что и Ahlqvist с соавт., (они работали с базами данных пациентов, ранее принимавших участие в исследованиях ADOPT (n=4351) и RECORD [n=4447], и оценивали прогрессию гликемии и ухудшения функции почек и ответ на терапию ПОГП) они получили сходные, а порой и лучшие, результаты в параллельных группах, стратифицированных по простым клиническим признакам (пол, ИМТ, возраст на момент постановки диагноза, исходный уровень HbA1c). Полученные результаты исследователи объяснили так: все группы возрастов на момент постановки диагноза дадут то же число вариаций прогрессии гликемии; исходная СКФ - лучший предиктор времени до момента развития ХБП; а выбранных ими для стратификации клинических признаков было достаточно для выбора лекарственной терапии.

#### ***4. Исследование результатов индивидуализированного подхода к лечению пациентов при различных фенотипах СД2.***

Уже существуют ретроспективные исследования, оценивающие эффективность различных подходов к лечению (интенсивный контроль гликемии [16], артериального давления [17], интенсивная липидснижающая терапия [18], интенсивная модификация образа жизни [19]), ПОГП [4, 21, 22], тактики ранней реваскуляризации по сравнению с как можно более продолжительной лекарственной терапией ИБС [20]) у разных фенотипов.

У фенотипов с наиболее высоким риском наличия сопутствующих заболеваний и осложнений диабета была показана наименьшая польза, а возможно и наибольший вред, от интенсивного контроля гликемии, интенсивной модификации образа жизни и тактики ранней реваскуляризации. Этот феномен скорее отражает тот факт, что пациенты высокого риска находятся на продвинутых стадиях заболевания, когда оно уже поддается лечению определенными видами вмешательств.

В исследовании ADOPT [4] фенотипы показали разные ответы (снижение уровня HbA1c) на ПОГП (метформин, глибенкламид, розиглитазон). Фенотип №2 (инсулинопенический) по сравнению с другими фенотипами давал наибольшее снижение HbA1c всеми группами ПОГП (метформином, сульфонилмочевиной и тиазолидиндионами), но наилучшие результаты были достигнуты с метформином. Фенотип №3 (инсулинорезистентный) показал наибольшее снижение тиазолидиндионами, а Фенотип №5 (связанный с возрастом) - сульфонилмочевиной. Фенотип №1 (аутоиммунный) и №4 (связанный с ожирением) лучше всего ответили на метформин.

## ***5. На каком этапе своего развития находится концепция фенотипов СД2.***

Кластерный анализ позволил описать множество фенотипов СД2 - каждый со своей уникальной патофизиологией и профилями риска. Новая система фенотипов пока не была имплементирована ни в одном проспективном клиническом исследовании, которое помогло бы врачам в выборе тактики лечения. Однако, необходимо сделать некоторые выводы о том, на каком этапе своего развития находится эта концепция. Ретроспективный анализ рандомизированных клинических исследований, изучающий различия в лечении между фенотипами пациентов с СД2, не смог четко продемонстрировать гетерогенность лечения среди спектра фенотипов СД2. Однако эти исследования были ограничены числом параметров, включенных в кластерный анализ: не было тех, которые позволили бы различить группы с дефицитом инсулина, инсулинорезистентностью и аутоиммунным диабетом. К тому же практически не анализируются генетические маркеры и результаты инструментальных (лучевых) методов диагностики. Исследования фенотипов также были лимитированы анализом данных географически ограниченных популяций (таких как скандинавская популяция Ahlqvist и соавт.). Невозможность полного воспроизведения оригинальных результатов в популяциях других национальностей, вероятнее всего, говорит о существующей роли этнического, генетического фактора в патогенезе СД2.

Безусловно, первостепенное значение имеет решение вопроса: может ли индивидуализированное лечение, подобранное на основе фенотипа, улучшить клинические исходы? Однако необходимы дальнейшие фенотипические исследования, включающие метаболические профили, генетические маркеры и результаты лучевых исследований, чтобы расширить наше представление о валидности этой концепции. А ретроспективные исследования по эффективности терапии у разных субгрупп направят проспективные

исследования по определению целесообразности и превосходства индивидуального подхода к лечению пациентов с СД2.



## Глава 2. Материалы и методы

### Общая характеристика материала.

В ретроспективное одноцентровое наблюдательное когортное исследование вошли 70 пациентов с диагнозом СД2, наблюдающихся в клинике «Мой медицинский центр» с 2004 года от момента постановки диагноза до настоящего времени. Возраст пациентов на момент постановки диагноза варьировал от 30 до 89 лет, средний возраст составил  $53,5 \pm 11$  [95% ДИ 51-56] лет.

Критериями включения были:

1. Впервые выявленный сахарный диабет 2 типа, поставленный в течение первого обращения.
2. Систематичность наблюдения.

Критериями исключения стали:

1. Ранее выявленный СД2 в анамнезе на момент включения в исследование.
2. Прием сахароснижающих препаратов на момент включения в исследование.
3. Наличие сопутствующих тяжелых хронических заболеваний (ХБП 4-5 стадии).
4. Полинейропатия другого генеза.

Было проведено изучение медицинской документации. Диагноз СД2 устанавливался в соответствии с критериями постановки диагноза СД2 существующих российских клинических рекомендаций. На момент постановки диагноза СД2 у пациентов оценивались: возраст, наличие, степень и тип ожирения, базальный метаболический профиль, наличие или отсутствие НАЖБП, базальная функция почек, наличие острых (кетацидоз, гипогликемия)

и хронических осложнений СД (диабетическая нефропатия [ДНП], диабетическая ретинопатия [ДРП], диабетическая сенсорная полинейропатия [ДПП]). Базальный метаболический профиль включал исследование: HbA1c, глюкозы натощак в венозной крови с параллельным определением инсулина и оценкой инсулинорезистентности путем вычисления индекса НОМА-IR; липидный профиль плазмы. В последующем, спустя 5 лет от момента постановки диагноза СД2, у пациентов оценивалось развитие острых (кетоацидоз, гипогликемия) и хронических осложнений СД (ДНП, ДРП, ДПП).

### Методы исследования

#### Оценка данных анамнеза и физикального обследования

При изучении данных анамнеза уделялось внимание наличию сопутствующих хронических заболеваний, профессиональному анамнезу и привычным интоксикациям (алкоголь), характеру постоянно принимаемой медикаментозной терапии. Оценивались антропометрические данные: рост, масса тела, обхват тали (ОТ), обхват бедра (ОБ). Производился расчёт соотношения ОТ/ОБ, ИМТ.

ОТ и ОБ определялись с помощью сантиметровой ленты. ИМТ рассчитывался по формуле:  $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$ .

Определение степени ожирения по ИМТ осуществлялось в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (1997 г.), представленной в *таблице 1*.

*Таблица 1. Интерпретация значений индекса массы тела в соответствии с классификацией ВОЗ*

Индекс массы тела	Тип массы тела
16 и менее	Выраженный дефицит массы тела

16-18,5	Дефицит массы тела
18,5-24,9	Нормальная масса тела
25-29,9	Избыточная масса тела (предожирение)
30-34,9	Ожирение I степени
35-39,9	Ожирение II степени
40 и более	Ожирение III степени

### **Оценка липидного обмена**

Определялся уровень общего холестерина, ХС ЛВП, ХС ЛНП, ТГ в сыворотке венозной крови.

Многие пациенты на момент постановки диагноза СД2 уже имели сопутствующую сердечно-сосудистую патологию и получали по этому поводу липидснижающую терапию, из-за чего базальный (на момент постановки диагноза СД2 и включения в исследование) липидный профиль плазмы мог неадекватно отражать липидный обмен у данных пациентов. Поэтому информация о нарушении липидного обмена получалась нами также из записей в истории болезни о наличии сопутствующих дислипидемий.

### **Оценка углеводного обмена**

Проводилось исследование уровня глюкозы в сыворотке венозной крови натощак, а также в рамках перорального глюкозотолерантного теста; уровень инсулина в сыворотке венозной крови натощак определялся параллельно, в одномоментном измерении, с исследованием уровня глюкозы в сыворотке венозной крови натощак; HbA1c. Инсулинорезистентность оценивалась по

индексу HOMA-IR по формуле: HOMA-IR = инсулин натощак (мкЕд/мл) x глюкоза натощак (ммоль/л)/ 22,5. В качестве верхней границы референсного интервала было взято значение 2.7.

### Оценка функции печени

Всем пациентам проводилось УЗИ печени и определение АСТ и АЛТ.

### Оценка функции почек

Расчёт СКФ и уровень суточной альбуминурии проводились согласно Клиническим Практическим Рекомендациям KDIGO 2012 по Диагностике и Лечению Хронической Болезни Почек по формуле СКД-EPI и по соотношению микроальбумин в разовой порции мочи (мг)/ креатинин крови (г) соответственно (uACR).

Формула СКД-EPI (2009 г.), основанная на уровне сывороточного креатинина:  $141 \times \min(\text{СКр/к}, 1)^\alpha \times \max(\text{СКр/к}, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Возраст}} [\times 1,018 \text{ для женщин}]$ , где СКр – концентрация креатинина в сыворотке крови (в мг/дл), к – коэффициент, равный 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин,  $\alpha$  – коэффициент, равный -0,329 для женщин и -0,411 для мужчин, мин – минимальное значение СКр/к или 1, макс – максимальное значение СКр/к или 1.

Градацию альбуминурии производили согласно таблице 2:

Таблица 2. Градации альбуминурии (мг/сутки)

A1	A2	A3	A4
Оптимальная или повышенная	Высокая	Очень высокая	Нефротическая
<10-29	30-299	300-1999*	$\geq 2000^{**}$

Примечание: \* - соответствует суточной протеинурии  $\geq 0.5$  г, \*\* - соответствует суточной протеинурии  $\geq 3.5$  г.

## **Оценка развития острых и хронических осложнений СД**

Развитие острых и хронических осложнений оценивалось на момент постановки диагноза и в течение 5 лет путем поиска соответствующих записей в истории болезни (фиксация осложнений основного заболевания) и результатах осмотра профильных специалистов (эндокринолог, офтальмолог, невролог, уролог, нефролог), а также оценки повторных определений СКФ (СКД-EPI) и альбуминурии (uACR).

### **Статистический анализ данных**

Анализ полученных данных проводился с помощью программной платформы статистического анализа IBM SPSS Statistics 26.

При оценке количественных признаков в основных группах и подгруппах проводилось определение нормальности распределения признака с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса (при числе исследуемых  $>50$ ) и критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых  $<50$ ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы, значений нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3), максимального и минимального значений. При описании категориальных данных указывались абсолютные значения и процентные доли.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трёх и более групп по количественным показателям, распределение которых отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Сравнение двух зависимых групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Уилкоксона.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера при

значениях ожидаемого явления менее 5 в более чем 20% ячеек и критерия хи-квадрат Пирсона при предполагаемом числе наблюдений более 5 в более чем 20% ячеек.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (если минимальное предполагаемое число менее 10) и критерия хи-квадрат Пирсона (если минимальное предполагаемое число больше или равно 10).

Для выделения групп (кластеров) в структуре исследуемой совокупности пациентов с сахарным диабетом на основании сходства и различий пациентов по изучаемым признакам нами использовался двухэтапный кластерный анализ. В анализ нами были включены следующие переменные:

- Количественные: возраст на момент постановки диагноза, индекс массы тела на момент постановки диагноза, уровень HbA1c на момент постановки диагноза, СКФ (СКД-ЕП) на момент установки диагноза, самое низкое значение СКФ (СКД-ЕП) в течение пяти лет с момента постановки диагноза (за исключением случаев острого повреждения почек [ОПП]), индекс НОМА-IR на момент постановки диагноза

- Категориальные: наличие осложнений как до постановки диагноза, так и возникшие в течение пяти лет с момента постановки диагноза; наличие дислипидемии 2б типа

В качестве меры расстояния в двухэтапном кластерном анализе мы использовали Log-правдоподобия. Байесовский информационный критерий использовали как критерий кластеризации.

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Визуализация данных осуществлялась с помощью программной платформы статистического анализа IBM SPSS Statistics 26 и с помощью Microsoft Excel 2019.

## Глава 3. Результаты

### 1. Характеристика выборки

В исследование вошли 22 женщины и 48 мужчин, что составляет 31,4% и 68,6%, соответственно. Абдоминальное ожирение присутствовало у 41 пациента (58,6%). Распределение пациентов по степеням ожирения представлено на рисунке 1\*

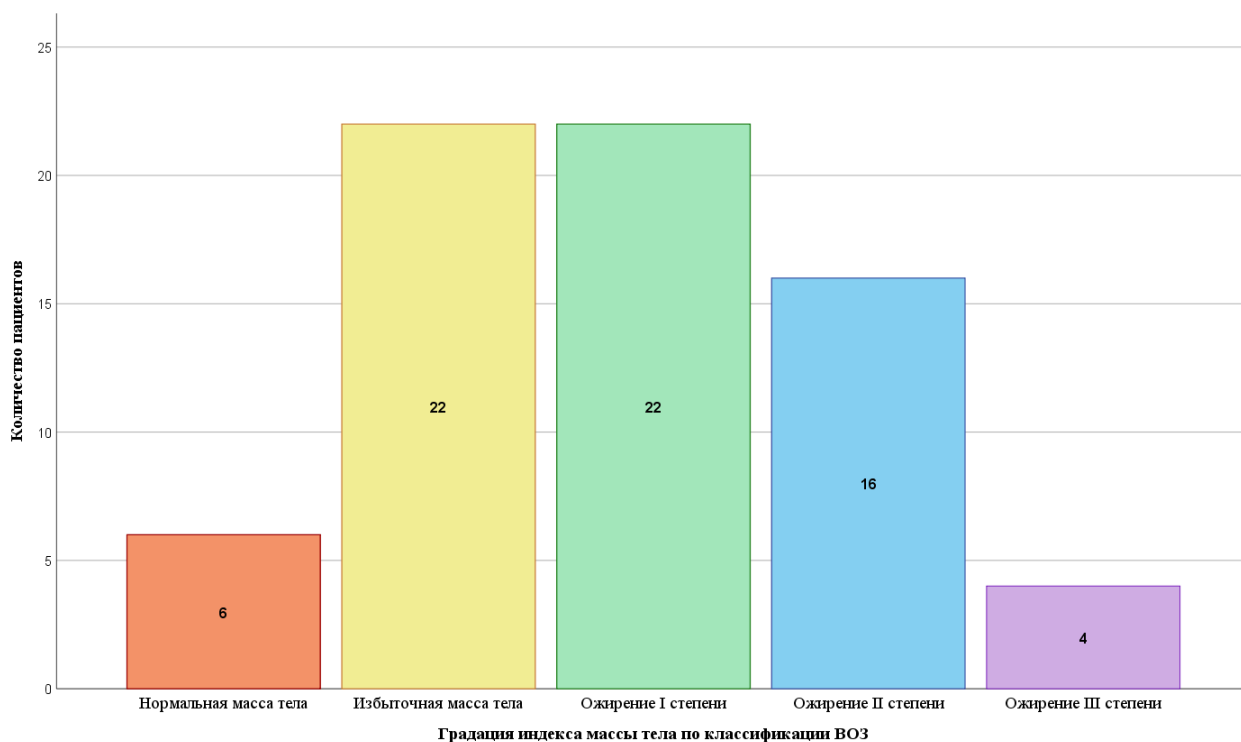


Рисунок 1\*. Распределение пациентов по градации массы тела в соответствии с классификацией ВОЗ.

Основные лабораторные характеристики выборки представлены в таблице 3\*

Таблица 3\*. Лабораторные характеристики исследуемой выборки (n=70)

Признак	Me (Q1-Q3)	Min – Max
Уровень HbA1c на	7,05 (6,21-8,2)	4,9 – 28



момент постановки диагноза, %		
Уровень ЛПНП, ммоль/л	3,84 (3,31-4,5)	1,64 – 6,41
Уровень триглицеридов, ммоль/л	1,67 (1,26-2,51)	0,53 – 9,39
Уровень ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,05-1,5)	0,65 – 2,3
АЛТ, ед/л	27 (20-37)	12 – 104
АСТ, ед/л	19 (15-27)	10 – 66
СКФ (СКD-EPI) на момент постановки диагноза, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	98 (84-108)	33 – 134
СКФ (СКD-EPI) в ходе наблюдения, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	91 (81-100)	21 – 130
НОМА-IR	2,5 (1,9-6,85)	1 – 18,3

На УЗИ органов брюшной полости стеатоз печени выявлен у 45 пациентов (64,3%), дислипидемия 2b типа диагностирована у 24 пациентов (34%).

При анализе осложнений на момент постановки диагноза 53 пациента (75,7%) не имели осложнений, диабетической полинейропатией и/или диабетической нефропатией страдали 17 пациентов (24,3%). Анализируя отдельные осложнения, альбуминурия не зарегистрирована у 56 пациентов (80%), у 11 (15,7%) наблюдалась микроальбуминурия, у 3 (4,3%) фиксировалась протеинурия. Из 70 пациентов исследуемой выборки 63 человека (90%) не имели диабетической полинейропатии, 7 (10%) пациентов страдали сенсорной

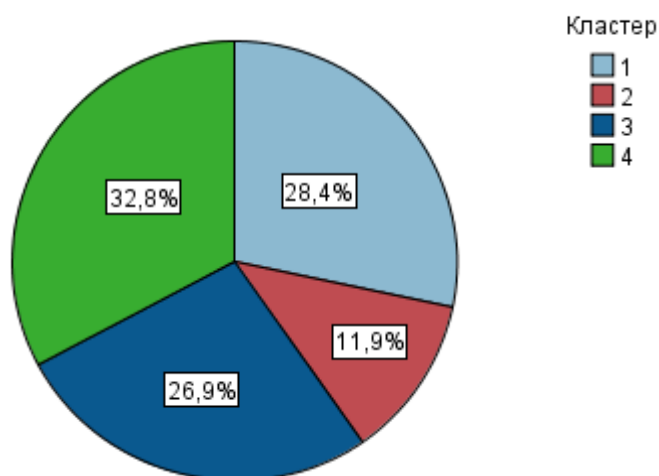
формой полинейропатии. И полинейропатия, и альбуминурия наблюдались у 4 (5,7%) пациентов. Диабетическая ретинопатия на момент постановки диагноза «СД2» не наблюдалась ни у одного пациента, включённого в исследование.

При анализе отдалённых осложнений СД сенсорная форма диабетической полинейропатии наблюдалась у 11 (15,7%) пациентов, непролиферативная ретинопатия у 14 (20%) пациентов, пролиферативная ретинопатия у 5 (7,1%) пациентов. При анализе отдалённых почечных осложнений микроальбуминурия зарегистрирована у 11 (15,7%), макроальбуминурия у 7 (10%), а протеинурия у 6 (8,6%) пациентов.

С учётом анализа характеристик выборки и задач исследования проведён двухэтапный кластерный анализ. В него нами были включены следующие переменные: возраст на момент постановки диагноза, индекс массы тела на момент постановки диагноза, уровень HbA1c на момент постановки диагноза, СКФ (СКД-EPI) на момент установки диагноза, самое низкое значение СКФ (СКД-EPI) в течение 5 лет с момента постановки диагноза (за исключением случаев ОПП), индекс НОМА-IR на момент постановки диагноза, наличие осложнений как до постановки диагноза, так и возникшие в течение пяти лет с момента постановки диагноза; наличие дислипидемии 2б типа.

В результате двухэтапного кластерного анализа в структуре исследуемой совокупности были выделены четыре кластера, доля первого кластера в общей структуре составляла 28,4% (n=19), второго – 11,9% (n=8), третьего – 26,9% (n=18), четвёртого – 32,8% (n=22) (см.рисунок 2\*)

### Размеры кластеров



<b>Размер наименьшего кластера</b>	8 (11,9%)
<b>Размер наибольшего кластера</b>	22 (32,8%)
<b>Отношение размеров: Наибольший кластер к наименьшему кластеру</b>	2,75

Рисунок 2\*. Доли полученных кластеров в структуре выборки

Силуэтная мера связности и разделения составила 0,4, что соответствует среднему качеству кластеров.

Результаты сравнения полученных кластеров по изучаемым признакам представлены в таблице 4\*

Таблица 4\*. Сравнительная характеристика кластеров, полученных в результате двухэтапного кластерного анализа.

Признак	1 кластер	2 кластер	3 кластер	4 кластер	p-value

	(n=19)	(n=8)	(n=18)	(n=22)	
Возраст на момент постановки диагноза, полных лет, Me [Q1-Q3]	47 [42,5-54]	47,5 [42,5-54,5]	65,5 [56-70]	51 [45-56]	<0,001*
ИМТ на момент постановки диагноза, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q1-Q3]	33 [30,2-36]	30,9 [27-36,5]	29 [27,4-31,5]	31 [26-34,5]	0,189
Уровень HbA1c на момент постановки диагноза, %, Me [Q1-Q3]	7,7 [6,5-8,9]	6,6 [6,2-7,1]	6,6 [6,2-6,9]	8 [6,1-8,7]	0,037*
СКФ (СКД-ЕPI) на момент постановки диагноза, мл/мин/1,73	100,5 [87,6-106,8]	118,5 [111,5-147]	94,3 [76-99]	98,9 [79-108]	0,011*

м2, Ме [Q1-Q3]					
Самое низкое значение СКФ (СКД-ЕРІ) в течение 5 лет с момента постановки диагноза, мл/мин/1,73 м2, Ме [Q1-Q3]	87 [81,5-92]	116,5 [103-145]	91 [74-94]	90,5 [67,7-99]	0,004*
Индекс НОМА-IR на момент постановки диагноза	8,2 [6,3-8,9]	2,2 [1,5-2,8]	2,1 [1,8-2,5]	2,5 [1,9-5,1]	<0,001*
Наличие дислипидемии 2б типа, абс. (%)	19 (100%)	3 (37,5%)	0 (0%)	0 (0%)	<0,001*
Наличие осложнений течения СД 2	19 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	22 (100%)	<0,001*

типа, абс. (%)					
----------------	--	--	--	--	--

\* различия статистически значимы.

Первый кластер отличился самой выраженной, по сравнению с другими кластерами, инсулинорезистентностью, наиболее частой ассоциацией с дислипидемией 2б типа, и более выраженным снижением функции почек.

Пациенты во втором кластере имеют ожирение с умеренными метаболическими нарушениями: их средний HbA1c равен 6.6%, а индекс НОМА-IR – 2.2, что говорит об отсутствии инсулинорезистентности. При этом, если у некоторых пациентов индекс НОМА-IR превышал нормальные значения, он не достигал таких же уровней, как в первом кластере. Небольшая часть пациентов (37.5%) имела сопутствующую дислипидемию 2б типа.

В третьем кластере оказались самые возрастные пациенты: средний возраст на момент постановки диагноза СД2 - 65.5 лет. Они также характеризовались небольшими метаболическими нарушениями: средний HbA1c - 6.6%, индекс НОМА-IR – 2.1.

Четвертый кластер объединил пациентов по высокому базальному HbA1c – 8% и отсутствию у большинства пациентов инсулинорезистентности.

Примечателен тот факт, что хронические осложнения СД за 5 лет наблюдения развились только у 1 и 4 кластеров, в то время как 2 и 3 кластер оказались относительно сохранными в вопросе развития значимых осложнений СД.

Частота осложнений течения СД в кластерах, полученных в ходе анализа данных, представлена на рисунках 3-7.

На момент постановки диагноза СД2 наибольшая частота развития альбинурии была в 4 кластере; с небольшой разницей на втором месте оказался 1 кластер.

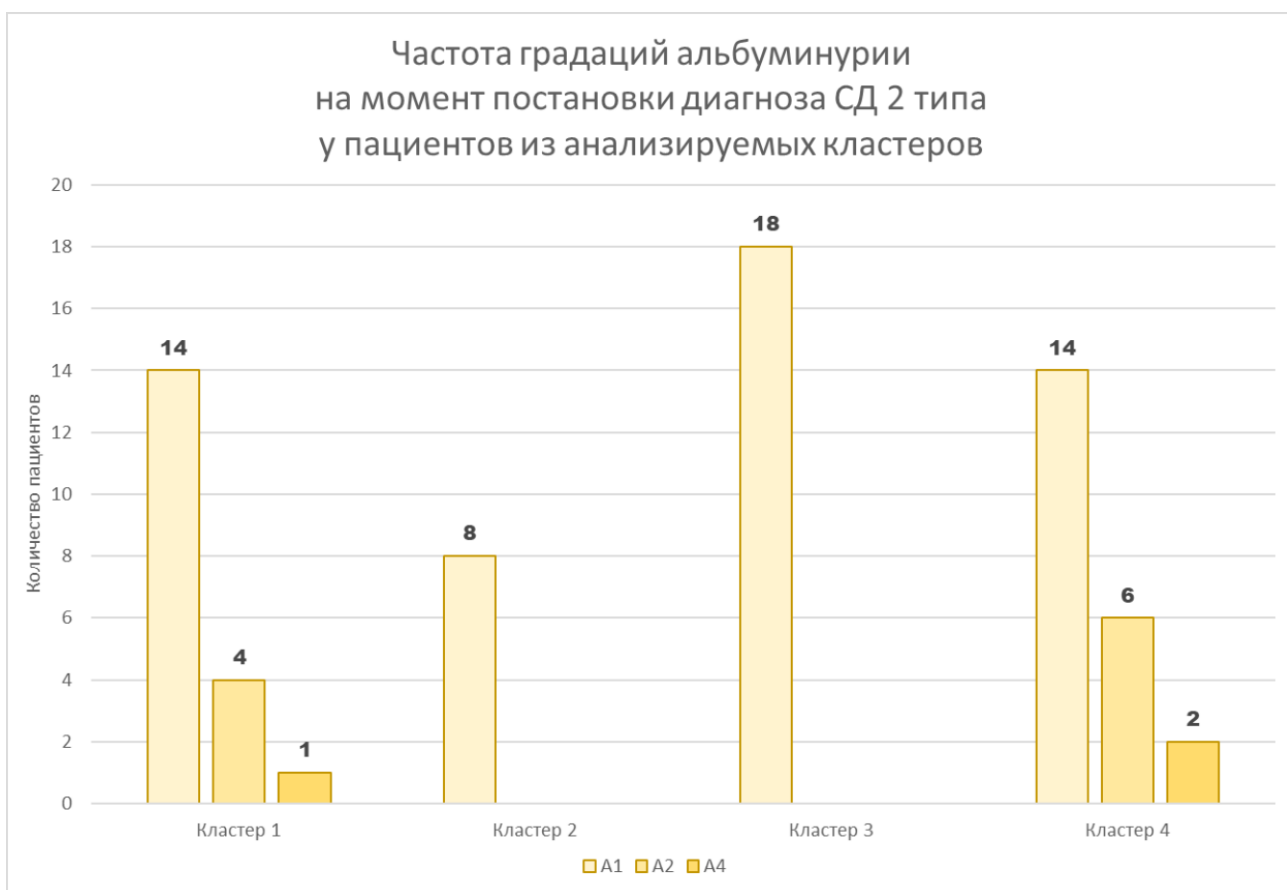


Рисунок 3. Частота альбуминурии на момент постановки диагноза СД2 у пациентов из анализируемых кластеров.

Через 5 лет после постановки диагноза СД2 наиболее выраженное ухудшение функции почек произошло у 1 кластера, в меньшей степени – у 4: снижение СКФ (СКД-ЕРІ) было от 100.5 до 87 (p-value 0.001) и от 98.85 до 90.5 соответственно, доля пациентов с альбуминурией – 73.7% и 42.8% соответственно. Стоит отметить, что по сравнению с 4 кластером, у 1 в структуре альбуминурии большую долю занимают высокие ее степени – А3 и А4 (каждая по 26.3% от всех пациентов в 1 кластере).



Рисунок 4. Частота альбуминурии в течение 5 лет с момента постановки диагноза СД2 у пациентов из анализируемых кластеров.

Диабетическая сенсорная полинейропатия на момент постановки диагноза СД2 наиболее часто встречалась у пациентов 4 кластера, в меньшей степени – у 1. В течение следующих 5 лет самый высокий риск ее развития имел 4 кластер, в гораздо меньшей степени – 1.





Рисунок 5. Частота нейропатии на момент постановки диагноза СД 2 типа у пациентов из анализируемых кластеров.

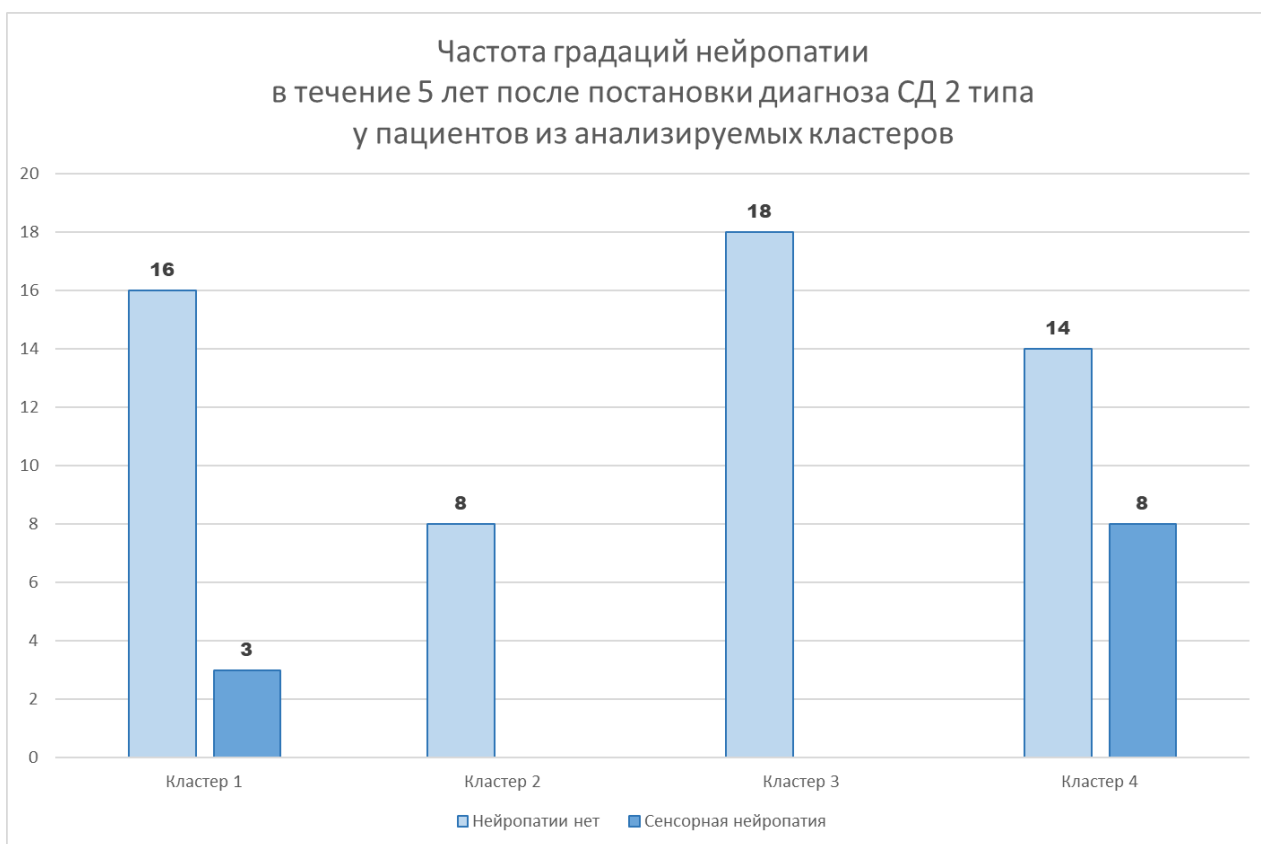


Рисунок 6. Частота нейропатии в течение 5 лет с момента постановки диагноза СД 2 типа у пациентов из анализируемых кластеров.

Диабетическая ретинопатия за пятилетний период наблюдения наиболее часто развивалась в 4 кластере, существенно реже – в 1; при этом доля пролиферативной диабетической ретинопатии в 4 кластере больше, чем в 1 (18.2 % против 5.3% соответственно).



Рисунок 7. Частота ретинопатии в течение 5 лет с момента постановки диагноза СД 2 типа у пациентов из анализируемых кластеров.

Динамика СКФ у пациентов из полученных в ходе анализа кластеров представлена на рисунке 8.

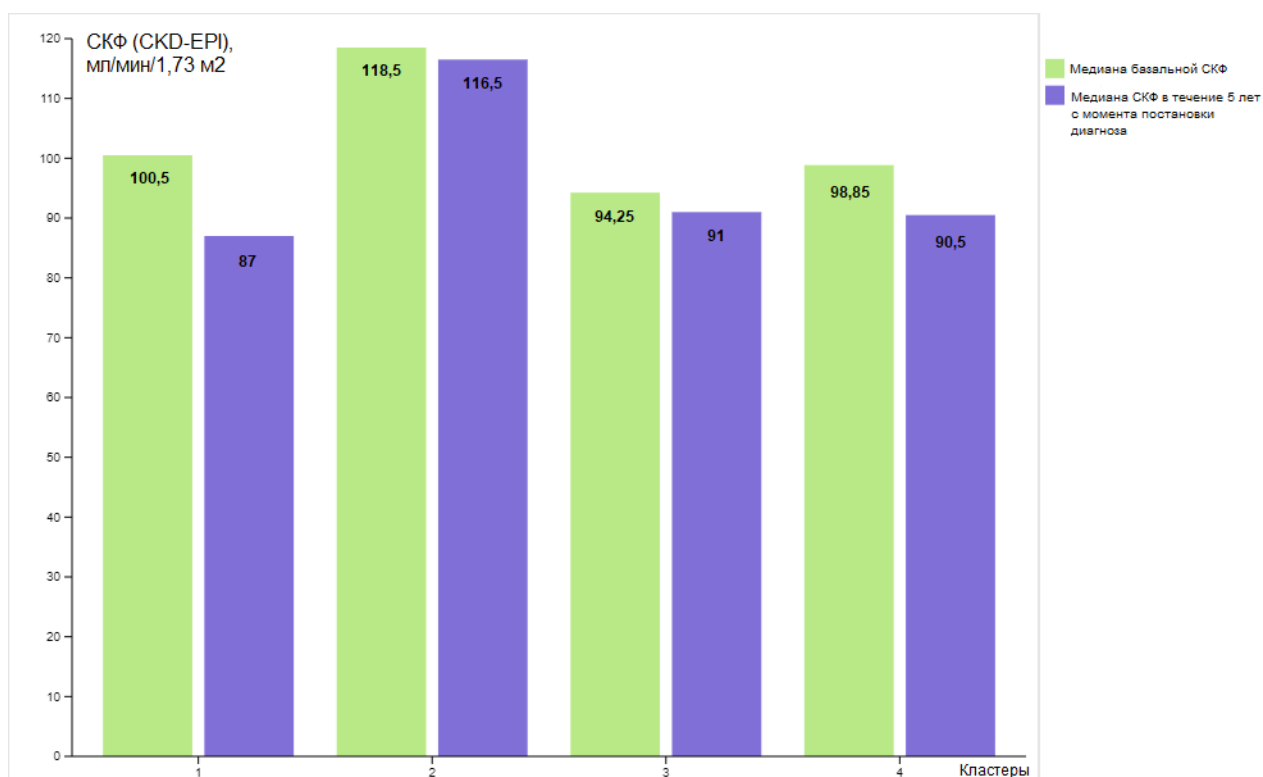


Рисунок 8. Динамика СКФ (СКД-ЕРІ) у пациентов из анализируемых кластеров

Согласно полученным результатам и данным литературы, кластер 4 можно охарактеризовать как инсулинопенический, кластер 1 – как инсулинорезистентный, кластер 2 – как лёгкий диабет, ассоциированный с ожирением, кластер 3 – как диабет, связанный с возрастом. Риски развития хронических осложнений СД у каждого фенотипа согласуются с данными литературы.

Наше исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, ретроспективный характер исследования и частичное отсутствие в медицинской документации данных о времени наступления тех или иных осложнений СД 2 типа не даёт в полной мере оценить влияние факторов риска на течение заболевания. При анализе амбулаторных карт пациентов, включённых в исследование, были обнаружены пропуски данных, которые были оценены

нами как полностью случайные (missing completely at random), поэтому в отношении пропусков был применён метод попарного удаления (available-case analysis) и в кластерный анализ вошли не все пациенты. Наше исследование обладает недостаточной статистической мощностью из-за небольшого размера выборки, что, несомненно, требует проведения более крупных проспективных исследований.

В-третьих, доля 4 фенотипа в структуре может быть отражена неточно, а пациенты, распределенные в этот кластер, могут иметь другой фенотип. Это связано с невозможностью оценки уровня С-пептида у всех пациентов из когорты СД2, а так же кодированием диагноза СД как СД1 или LADA. Это указывает на необходимость проведения исследования на С-пептид у всех пациентов с впервые выявленным СД 2 типа и резко высоким базальным HbA1c/ неконкордантным ответом на терапию и развитием осложнений.

В-четвертых, у большинства пациентов не было возможности оценить наличие автономных нарушений работы сердца. Данные осложнения наиболее часто развиваются у 4 фенотипа, и их оценка, возможно, позволила бы лучше дифференцировать данных пациентов в рамках ретроспективного анализа.

## Заключение

Эпидемия ожирения и увеличение средней продолжительности жизни привели к неуклонному росту заболеваемости СД2. СД2 и его осложнения по-прежнему являются главной причиной заболеваемости и смертности в развитых странах. Несмотря на современные достижения в области медикаментозной терапии СД, подход к лечению остается недифференцированным и далеко не всегда дает желаемые результаты. На сегодняшний день медицинское сообщество приходит к осознанию того, что СД2 – скорее гетерогенная группа заболеваний, со своими патогенезом, факторами риска, прогнозом, рисками развития осложнений и ответом на терапию. Попытки выделения пациентов со схожими клиническими признаками оформились в создание концепции фенотипов СД2.

Большой интерес представляет деление больных СД2 на субгруппы с использованием кластерного анализа. Было проведено несколько крупных когортных исследований, которые позволили достаточно полно описать потенциально существующие фенотипы. Выделяемые различными авторами на сегодняшний день фенотипы: аутоиммунный, тяжелый инсулинопенический, тяжелый инсулинорезистентный, легкий диабет, связанный с ожирением, и диабет, связанный с возрастом. Отдельный интерес представляет выбор клинических признаков и параметров для сравнения, поскольку, с одной стороны, они должны быть простыми и доступными, а с другой, позволить исследователям адекватно разделить и охарактеризовать субгруппы. В нашем исследовании нам удалось выделить схожие с данными мировой литературы кластеры (фенотипы).

Однако оценить индивидуальные риски сердечно-сосудистых осложнений и ответ на терапию в полной мере – в рамках проспективных исследований –

по-прежнему не представляется возможным. Для этого сначала необходимо подтвердить валидность существующих систем фенотипов, выбрать универсальную и подтвердить ее клиническую значимость. Подтверждение того, что система фенотипов реализуется в различных географических популяциях – является одним из важных этапов ее валидации.

## **Выводы**

1. На основе данных литературы и результатов проведенного нами исследования можно сделать вывод о существовании как минимум **четырёх фенотипов СД 2 типа**:

1. **инсулинорезистентный**
2. **легкий диабет связанный с ожирением**
3. **диабет связанный с возрастом**
4. **инсулинопенический**

Ключевыми клиническими признаками инсулинорезистентного фенотипа являются высокий индекс НОМА-IR, наиболее частая ассоциация с дислипидемией 2 б типа.

Легкого диабета, связанного с ожирением - ожирения с легкими метаболическими нарушениями (при этом инсулинорезистентность либо отсутствует, что встречается в большинстве случаев, либо не достигает таких высоких значений, как у 1 фенотипа).

Диабета, связанного с возрастом - большой возраст на момент постановки диагноза и легкие метаболические нарушения.

Инсулинопенического - молодой возраст на момент постановки диагноза, высокий базальный гликированный гемоглобин, отсутствие инсулинорезистентности.

2. Мы выявили связь между фенотипами и темпами прогрессии заболевания и профилем развиваемых осложнений.

Для 1 фенотипа характерно самое выраженное снижение СКФ в течении заболевания, высоким риском развития диабетической нефропатии (при этом 1 фенотип отличился большой долей А3-А4 альбуминурии в структуре диабетической нефропатии), высоким риском развития диабетической



ретинопатии (преимущественно непролиферативной) и диабетической сенсорной полинейропатии.

4 фенотип так же характеризуется выраженным снижением функции почек и развитием ДНП, однако он имеет самый высокий риск развития ДРП, в том числе пролиферативной, и сенсорной ДПП; также следует отметить, что у этих пациентов чаще всего встречался кетоацидоз.

2 и 3 фенотипы примечательны тем, что в течении 5-летнего наблюдения у них не развились значительные хронические осложнения СД 2 типа.

3. Не во всех исследованиях, в том числе и в нашем, подтверждена роль НАЖБП как фактора риска развития СД. Одна из возможных причин - гетерогенность НАЖБП. БОльшее значение, как критерий потенциального наличия инсулинорезистентности и "нездоровой" НАЖБП, имеют высокие ТГ.

4. 2 фенотип может быть промежуточным этапом на пути к 1 фенотипу. В когорте были пациенты с метаболически здоровым ожирением на момент постановки диагноза СД, в последующем приобретающие другие признаки метаболического синдрома, и развивающие осложнения типичные для 1 фенотипа.

## Список литературы

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, Basit A, Chan JCN, Mbanya JC, Pavkov ME, Ramachandaran A, Wild SH, James S, Herman WH, Zhang P, Bommer C, Kuo S, Boyko EJ, Magliano DJ. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34879977.
2. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Jun 8;17(1):83. doi: 10.1186/s12933-018-0728-6. PMID: 29884191; PMCID: PMC5994068.
3. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, Williams DE, Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med.* 2014 Apr 17;370(16):1514-23. doi: 10.1056/NEJMoa1310799. PMID: 24738668.
4. Клинические рекомендации Сахарный диабет 2 типа у взрослых // Рубрикатор КР : сайт. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290\\_2?ysclid=19li1qce90679687128](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2?ysclid=19li1qce90679687128) (дата обращения: 17.11.2022)
5. de Candia P, Prattichizzo F, Garavelli S, De Rosa V, Galgani M, Di Rella F, Spagnuolo MI, Colamatteo A, Fusco C, Micillo T, Bruzzaniti S, Ceriello A, Puca AA, Matarese G. Type 2 Diabetes: How Much of an Autoimmune Disease? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Jul 4;10:451. doi: 10.3389/fendo.2019.00451. PMID: 31333589; PMCID: PMC6620611.

6. 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 Jun;7(6):442-451. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30087-7. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31047901; PMCID: PMC6520497.
7. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, Vikman P, Prasad RB, Aly DM, Almgren P, Wessman Y, Shaat N, Spéigel P, Mulder H, Lindholm E, Melander O, Hansson O, Malmqvist U, Lernmark Å, Lahti K, Forsén T, Tuomi T, Rosengren AH, Groop L. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 May;6(5):361-369. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29503172.
8. Gouda P, Zheng S, Peters T, Fudim M, Randhawa VK, Ezekowitz J, Mavrakanas TA, Giannetti N, Tsoukas M, Lopes R, Sharma A. Clinical Phenotypes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Characteristics, Cardiovascular Outcomes and Treatment Strategies. *Curr Heart Fail Rep*. 2021 Oct;18(5):253-263. doi: 10.1007/s11897-021-00527-w. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34427881.
9. Tanabe H, Masuzaki H, Shimabukuro M. Novel strategies for glycaemic control and preventing diabetic complications applying the clustering-based classification of adult-onset diabetes mellitus: A perspective. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Oct;180:109067. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109067. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34563587.
10. Arnold, S., Arvanitakis, Z., Macauley-Rambach, S. *et al*. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol* **14**, 168–181 (2018). <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.185>

11. Gallagher, E.J., LeRoith, D. Hyperinsulinaemia in cancer. *Nat Rev Cancer* **20**, 629–644 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0295-5>
12. Segar MW, Patel KV, Vaduganathan M, Caughey MC, Jaeger BC, Basit M, et al. Development and validation of optimal phenomapping methods to estimate long-term atherosclerotic cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2021
13. Carrillo-Larco RM, Castillo-Cara M, Anza-Ramirez C, Bernabé-Ortiz A. Clusters of people with type 2 diabetes in the general population: unsupervised machine learning approach using national surveys in Latin America and the Caribbean. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2021;9(1):e001889.
14. Karpati T, Leventer-Roberts M, Feldman B, Cohen-Stavi C, Raz I, Balicer R. Patient clusters based on HbA1c trajectories: a step toward individualized medicine in type 2 diabetes. *PLOS ONE*. 2018;13(11):e0207096.
15. Ernande L, Audureau E, Jellis Christine L, Bergerot C, Henegar C, Sawaki D, et al. Clinical Implications of echocardiographic phenotypes of patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(14):1704–16.
16. Group AtCCRI DS. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545–59
17. Group AS. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575–85.
18. Group AS. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563–74.
19. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145–54
20. Group BDS. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503–15.

21. Sharma A, Ofstad AP, Ahmad T, Zinman B, Zwiener I, Fitchett D, et al. Patient phenotypes and SGLT-2 inhibition in type 2 diabetes: insights from the EMPA-REG OUTCOME Trial. *JACC: Heart Failure*. 2021.
22. Sharma A, Zheng Y, Ezekowitz JA, Westerhout CM, Goodman SG, Armstrong PW, et al. 4348 Cluster analysis of cardiovascular risk phenotypes in patients with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease: a potential approach to precision medicine. *European Heart Journal*. 2018;39(suppl\_1).
23. Stefan N, Fritsche A, Schick F, Häring HU. Phenotypes of prediabetes and stratification of cardiometabolic risk. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Sep;4(9):789-798. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00082-6. Epub 2016 May 13. PMID: 27185609.
24. Tsatsoulis, A., Paschou, S.A. Metabolically Healthy Obesity: Criteria, Epidemiology, Controversies, and Consequences. *Curr Obes Rep* **9**, 109–120 (2020). <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00375-0>
25. Shah AS, Nadeau KJ, Dabelea D, Redondo MJ. Spectrum of Phenotypes and Causes of Type 2 Diabetes in Children. *Annu Rev Med*. 2022 Jan 27;73:501-515. doi: 10.1146/annurev-med-042120-012033. PMID: 35084995; PMCID: PMC9022328
26. Wesolowska-Andersen A, Brorsson CA, Bizzotto R, Mari A, Tura A, Koivula R, Mahajan A, Vinuela A, Tajes JF, Sharma S, Haid M, Prehn C, Artati A, Hong MG, Musholt PB, Kurbasic A, De Masi F, Tsigirigos K, Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Thomas CE, Banasik K, Jennison C, Jones A, Kennedy G, Bell J, Thomas L, Frost G, Thomsen H, Allin K, Hansen TH, Vestergaard H, Hansen T, Rutters F, Elders P, t'Hart L, Bonnefond A, Canouil M, Brage S, Kokkola T, Heggie A, McEvoy D, Hattersley A, McDonald T, Teare H, Ridderstrale M, Walker M, Forgie I, Giordano GN, Froguel P, Pavo I, Ruetten

H, Pedersen O, Dermitzakis E, Franks PW, Schwenk JM, Adamski J, Pearson E, McCarthy MI, Brunak S; IMI DIRECT Consortium. 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 Jan 4;3(1):100477. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100477. PMID: 35106505; PMCID: PMC8784706.