

**ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА RS7903146 ГЕНА TCF7L2 НА
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ГЛИКЛАЗИДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

П.Б. Шорохова,¹ К.А. Загородникова,¹ В.Л. Баранов,¹ Н.В. Ворохобина,¹ А.А. Мурзина,¹

Абулула Мария,¹ Л.М. Добровольская²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени
И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.

²ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ,

г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

poliamina@gmail.com 8(921)998-84-34

Резюме. Полиморфизм rs7903146 гена TCF7L2 может влиять на секрецию инсулина, стимулированную препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) что, возможно, приводит к межиндивидуальной вариабельности терапевтического ответа на гликлазид у пациентов, имеющих мутации этого гена. **Цель** исследования заключалась в том, чтобы оценить влияние полиморфизма гена TCF7L2 на терапевтический эффект гликлазида у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа (СД2). **Материалы и методы.** Обследовано 68 пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа без избытка веса или ожирения. У всех участников исследования изучали основные показатели гликемического контроля на протяжении 6 месяцев терапии гликлазидом; также определяли наличие полиморфизма rs7903136 гена TCF7L2. При необходимости проводилось титрование дозы или назначалась другая сахароснижающая терапия (комбинация препаратов или инсулин). **Результаты.** При проведении генетического анализа частота минорного аллеля Т в изучаемой группе составила 0,26. Распределение генотипов соответствовало уравнению Харди-Вайнберга. По итогам исследования, среди пациентов на монотерапии гликлазидом МВ через 6 месяцев наблюдения целевого уровня гликированного гемоглобина достигли 96,2% пациентов (25 из 26) с СС-генотипом rs7903146 гена TCF7L2, среди носителей аллели риска Т (СТ- и ТТ-генотип) процент пациентов, достигших целевых уровней гликированного гемоглобина был достоверно меньше: 72% (18 из 25 человек); $p=0,024$. **Выводы.** Носительство полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 в гетеро- или гомозиготном состоянии ассоциировано с недостаточным терапевтическим эффектом при монотерапии гликлазидом у пациентов с СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет, фармакогенетика, полиморфизм, препараты сульфонилмочевины, гликлазид, rs7903146, TCF7L2.

**INFLUENCE OF RS7903146 TCF7L2 POLYMORPHISM ON THE THERAPEUTIC
RESPONSE TO GLICLAZIDE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

P.B. Shorokhova, K.A. Zagorodnikova, V.L. Baranov, N.V. Vorokhobina, A.A. Murzina,
M. Abulula, L.M. Dobrovolskaya

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract. The rs7903146 polymorphism of TCF gene could affect insulin secretion stimulated by sulfonylurea (SU). As a result, interindividual variability of the pharmacological effect of gliclazide can be observed in patients carrying mutations of this gene. **The aim** of the study was to evaluate the influence of TCF7L2 polymorphism on the therapeutic response to gliclazide in patient with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Materials and methods.** 68 patients with newly diagnosed diabetes and without overweight or obesity were examined. In all participants the main indicators of glycemic control were studied over 6 months of treatment with gliclazide; presence of rs7903146 TCF7L2 polymorphism was also determined. If necessary, dose titration was carried out or other glucose-lowering therapy (a combination of drugs or insulin) was prescribed. **Results.** The frequency of minor allele T in the study group was 0,26. The distribution of genotypes corresponded to the Hardy – Weinberg equation. According to the results of the study, among patients on monotherapy with gliclazide MB, after 6 months of observation, the target level of glycated hemoglobin reached 96,2% of patients (25 out of 26) with the CC-genotype rs7903146 of the TCF7L2 gene, among carriers of T risk allele (CT- and TT-genotypes) the percentage of patients who reached the target level of glycated hemoglobin was significantly less: 72% (18 out of 25); $p=0.024$ **Conclusion:** The presence of polymorphism rs7903146 in the TCF7L2 gene is associated with poor therapeutic response to gliclazide monotherapy in patients with T2DM.

Keywords: diabetes mellitus, pharmacogenetics, polymorphism, sulphonylureas, gliclazide, rs7903146, TCF7L2

Введение. Лекарственные средства, повышающие секрецию инсулина, уже почти 50 лет с успехом применяются для лечения больных сахарным диабетом 2 типа (СД2). Основные патогенетические механизмы гипергликемии включают в себя дисфункцию островкового аппарата поджелудочной железы (β - и α -клеток) и инсулинорезистентность (ИР). Определено, что пул β -клеток уже истощен примерно на 50% к моменту постановки диагноза СД 2, преимущественно за счет активного процесса апоптоза и торможения процессов неогенеза и репликации. Кроме того, установлено, что ИР сама по себе может способствовать дефициту секреции инсулина вследствие снижения чувствительности инсулиновых рецепторов β -клеток и нарушения аутокринной регуляции синтеза и секреции инсулина. Длительно существующая гипергликемия при СД 2 приводит к десенситизации, которая в свою очередь проявляется в нарушении функционального резерва β -клеток, при этом снижается физиологический секреторный ответ не только на поступление глюкозы в клетку, но и на действие других секретогенов. На фоне хронической гипергликемии механизм секреции инсулина β -клетками может нарушаться необратимо [1].

Таким образом, медикаментозная терапия такого многофакторного заболевания должна быть патофизиологически обоснованной [2]. Препарат первого выбора – метформин, не только снижает гепатическую гиперпродукцию глюкозы, воздействуя таким образом на ИР, но и обладает рядом положительных сердечно-сосудистых и метаболических эффектов. С другой стороны, метформин не оказывает влияние на другой важнейший патогенетический дефект у больных СД 2 – нарушение секреции инсулина [3]. Учитывая, что у пациентов с нормальной массой тела превалирует нарушение секреции инсулина над ИР, терапия метформином не обеспечивает достижение целей гликемического контроля. Очевидно, у данной категории пациентов целесообразно использование препаратов сульфонилмочевины (ПСМ), основным механизмом действия которых является стимуляция секреции инсулина, в качестве альтернативной стартовой сахароснижающей терапии. К преимуществам ПСМ можно отнести доказательную базу по эффективности и безопасности, подтвержденную результатами многочисленных исследований и многолетним клиническим опытом применения; высокую сахароснижающую активность – снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) составляет около 1 – 2% при монотерапии; относительно низкую стоимость и доступность препаратов. К основным недостаткам ПСМ традиционно относят их способность вызывать гипогликемии и прибавку массы тела [4,5]. Гликлазид среди всех производных сульфонилмочевины характеризуется способностью восстанавливать раннюю фазу секреции инсулина. Это способствует снижению как постпрандиальной, так и тощаковой гипергликемии. Результаты исследования действия гликлазида МВ на секрецию

инсулина в течение 10 месяцев продемонстрировали, что на фоне приема препарата уровень инсулина натощак оставался прежним, а постпрандиальная секреция инсулина достоверно повышалась, что обеспечивало эффективный контроль постпрандиальной гликемии при низком риске развития гипогликемических состояний.[6]. Р. J. Guillausseau и соавт. (2001 г.) также показали статистически достоверное снижение гликемии натощак и постпрандиально после 70-ти дневной терапии препаратом гликлазид. [7].

Препараты данной фармакологической группы демонстрируют значительную вариабельность их гипогликемизирующего эффекта. И хотя в настоящее время нет общепринятой дефиниции неэффективности ПСМ, исследователи выделяют первичную и вторичную неэффективность сульфонилмочевины. Согласно мнению профессора DeFronzo, уровень глюкозы плазмы натощак от 15,0 до 16,6 ммоль/л, снижение ее менее, чем на 1,1 ммоль/л и низкий уровень С-пептида натощак являются признаками неудовлетворительного гликемического контроля при инициации монотерапии ПСМ и определяют первичную неэффективность препаратов. Вторичная неэффективность выражается в повышении уровня HbA1c более 7%, хотя исходно эти целевые значения были достигнуты [8]. С другой стороны, некоторые больные с СД 2 имеют высокий риск развития гипогликемических состояний различной степени тяжести на фоне терапии ПСМ, что также относится к вариабельности их клинического эффекта.

К настоящему времени проведено большое количество исследований, которые доказывают, что эффективность и безопасность сахароснижающих препаратов в высокой степени может зависеть от полиморфизма некоторых генов. Большинство работ в этой области посвящено изучению мутаций в генах, определяющих метаболизм вещества в организме. С другой стороны, все больше интереса вызывает изучение полиморфизмов в генах, кодирующих точки приложения лекарств, рецепторы и транскрипционные факторы. Ген TCF7L2 (фактор транскрипции 7-подобный 2) кодирует фактор транскрипции (TCF-4), который участвует в процессах регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки [9]. Некоторые клинические данные свидетельствуют о том, что данный полиморфизм влияет на способность панкреатических β -клеток секретировать инсулин, но не повышает резистентность к инсулину [10,11].

Носительство аллели риска T rs7903146 ассоциируется с нарушением глюкозозависимой секреции инсулина, снижением инкретинового эффекта, повышением уровня проинсулина и соотношения проинсулин — инсулин [12]. Ген TCF7L2 и изученные к настоящему моменту полиморфизмы данного гена представляют особый интерес в плане восприимчивости к терапии ПСМ. Повышенный риск недостаточной эффективности ПСМ у носителей аллели риска T ОНП rs7901346 продемонстрировали результаты масштабного

исследования GoDARTS (ОШ 1,27; $p=0,017$) [13]. Еще несколько исследователей подкрепили эти выводы, получив аналогичные результаты [14,15]. Однако, необходимо отметить, что опубликованные ранее исследования имеют различный дизайн, пациенты, принимавшие участие в исследованиях, имели различный стаж СД2, помимо гликлазида по результатам исследований оценивали также восприимчивость к терапии глибенкламидом, глимепиридом и гликвидомом. Таким образом, не смотря на отсутствие противоречий в результатах ранее проведенных исследований, связь генетических особенностей пациента с терапевтическим эффектом гликлазида у больных с впервые выявленным диабетом 2 типа еще предстоит уточнить.

Цель исследования заключалась в том, чтобы оценить влияние полиморфизма IVS3 C/T rs7903146 гена TCF7L2 на терапевтический эффект гликлазида у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы. В исследование было включено 68 пациентов (из них 26 женщин и 42 мужчины) с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа, в возрасте до 70 лет. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) на момент включения в исследование составил $9,8 \pm 1,4$ %, средний возраст $53,8 \pm 7,3$ года. Все обследованные пациенты не имели избытка массы тела или ожирения (ИМТ $22,9 \pm 1,3$ кг/м²), тяжелых осложнений и сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, не принимали ранее пероральные сахароснижающие препараты и не имели противопоказаний к назначению гликлазида. Диагноз СД устанавливался при уровне глюкозы в плазме крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или $\geq 11,1$ ммоль/л в любое время суток на фоне клинических симптомов СД. При отсутствии высокой гипергликемии и отчетливой симптоматики заболевания у пациентов проводился пероральный глюкозотолерантный тест по классической методике с использованием 75 г глюкозы. При уровне глюкозы плазмы крови в ходе пробы $\geq 11,1$ ммоль/л устанавливали диагноз СД [16]. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

При включении в исследование пациентам проводились общеклинические, биохимические (определение глюкозы крови натощак и постпрандиально, уровня гликированного гемоглобина, липидов крови, с-пептида) и, по показаниям, инструментальные обследования; определялись антропометрические показатели: рост, вес, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ). Вышеуказанные показатели исследовали повторно через 3 и через 6 месяцев терапии гликлазидом МВ.

Выделение геномной ДНК проводилось из лейкоцитов цельной периферической крови с использованием набора реактивов Проба – Репид – Генетика («ДНК - Технология», Россия) в соответствии с рекомендациями производителя; генотипирование полиморфного

локуса rs7903146 гена TCF7L2 осуществлялось методом ПЦР в режиме реального времени с использованием соответствующего набора реагентов («Синтол», Россия). Для детекции накопления продуктов применялся прибор амплификатор детектирующий ДТ-Лайт (ДНК-Технология, Россия).

Статистическую обработку проводили с использованием программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft, США). Статистический анализ проводился с использованием методов непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни, тест Краскела-Уоллиса для рангового дисперсионного анализа, критерий Вилкоксона для связанных показателей, критерий χ^2 , точный критерий Фишера). Статистически значимыми различия считались при коэффициенте доверительной вероятности p менее 0,05. В тексте статьи показатели представлены в виде медианы, верхней и нижней квартилей – Me [Q1;Q3].

Результаты и их обсуждение. По результатам молекулярно – генетического тестирования у 35 из 68 (51,5%) включенных в исследование пациентов выявлен дикий тип гена TCF7L2 (СС-генотип) и у 33 из 68 (48,5%) пациентов выявлен полиморфизм rs7903146 гена TCF7L2: у 31 (45,6%) в гетерозиготном состоянии (СТ-генотип) и у 2 (2,9%) в гомозиготном состоянии (ТТ-генотип). Частота минорного аллеля Тв изучаемой группе составила 0,26, что соответствует данным мировой литературы: распространенность мутации С>Тrs7903146 гена TCF7L2 в популяциях европейского типа составляет 26-32%. Распределение генотипов соответствовало уравнению Харди-Вайнберга. Распределение генотипов в зависимости от носительства полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 представлено на рисунке 1.

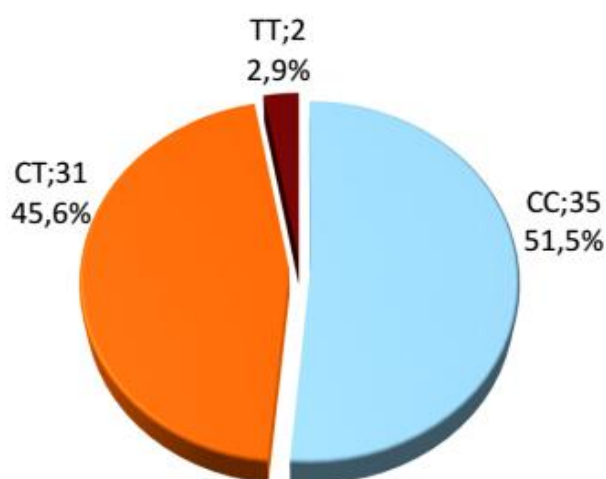


Рис. 1. Распределение генотипов в зависимости от носительства полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 (генотип; число пациентов)

В соответствии с результатами генотипирования по полиморфизму rs7903146 гена TCF7L2 выделены 2 группы пациентов: с диким типом гена (СС-генотип) – 35 человек и при наличии полиморфной аллели Т в гомо-или гетерозиготном состоянии (СТ-генотип и ТТ-генотип) – 33 человека. Пациенты с полиморфными вариантами и диким типом гена TCF7L2 имели сходные демографические характеристики. Сформированные для проведения исследования группы пациентов с разным полиморфизмом были однородны по гендерному и возрастному составу. Данные представлены в таблице 1 и таблице 2.

Таблица 1

Гендерная характеристика обследованных пациентов в зависимости от полиморфизма rs7903147 гена TCF7L2

Пол	Полиморфизм rs7903146 в гене TCF7L2				χ^2	p
	СС-генотип (n = 35)		СТ- и ТТ-генотип (n = 33)			
	абс.	%	абс.	%		
женский	14	40,0	12	36,4	0,95	0,76
мужской	21	60,0	21	63,6		

Таблица 2

Распределение обследованных пациентов по возрасту в зависимости от полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2

Пол	Полиморфизм rs7903146 в гене TCF7L2				χ^2	p
	СС-генотип (n = 35)		СТ- и ТТ-генотип (n = 33)			
	абс.	%	абс.	%		
до 50 лет	7	20,0	13	39,4	3,24	0,20
от 50 до 60 лет	18	51,4	14	42,4		
60 лет и старше	10	28,6	6	18,2		

Группы пациентов с полиморфными вариантами гена и без них на этапе включения в исследование были сопоставимы по ИМТ, уровню гликемии натощак и постприандиально, уровню гликированного гемоглобина, липидов крови, с-пептида ($p>0,05$) (таблица 3).

Таблица 3

Основные клинико-лабораторные показатели пациентов на этапе включения в исследование в зависимости от полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2

Показатель	Полиморфизм в гене TCF7L2		Всего	p
	CC	CT/TT		
Возраст	55,3±7,0	52,2±7,4	53,8±7,3	0,079
Рост	172,5±8,2	173,0±8,1	172,7±8,1	0,77
Вес исходно	68,2±8,1	69,2±8,0	68,6±8,0	0,61
ИМТ исходно	22,85±1,27	23,03±1,29	22,94±1,27	0,55
Гликемия натощак исходно	9,9±1,5	9,7±1,4	9,8±1,5	0,76
Гликемия постприандиально исходно	11,7±2,8	11,8±2,0	11,7±2,4	0,86
Гликированный гемоглобин исходно	9,79±1,32	9,81±1,44	9,80±1,37	0,96
С-пептид исходно	2,12±0,81	1,84±0,50	1,98±0,68	0,11
Холестерин исходно	5,8±0,9	6,0±1,2	5,9±1,1	0,41
Триглицериды исходно	1,78±0,59	2,16±0,93	1,96±0,79	0,055

Примечание. p – значимость двухвыборочного критерия Стьюдента (с отдельным анализом дисперсий).

В ходе первичного визита после верификации диагноза СД 2, помимо физикального, лабораторного и инструментального обследования, всем пациентам назначена диета №9, проведена беседа о модификации образа жизни. Больные обучались самостоятельному контролю гликемии с помощью глюкометра, тактике поведения при гипогликемии. Всем включенным в исследование пациентам назначен гликлазид МВ в дозе 30 или 60 мг в зависимости от исходного уровня гликемии 1 раз в день утром перед едой. Дальнейший подбор дозы проводился в соответствии с показателями уровня глюкозы в крови натощак

и постпрандиально после начала лечения. В течение первых 3 месяцев в связи с сохраняющейся гипергликемией у 14 пациентов доза гликлазида МВ была увеличена: у 12 пациентов до 90 мг/сутки и у 2 до 120 мг в сутки; у 14 потребовалось назначение комбинированной сахароснижающей терапии. После 3 месяцев наблюдения ввиду отсутствия компенсации углеводного обмена: сохраняющаяся гипергликемия натощак (более 7,0 ммоль/л) и/или постпрандиально (более 9,0 ммоль/л), отсутствие достижения индивидуального целевого уровня HbA1c (менее 6,5% у пациентов молодого возраста без тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии и менее 7% у пациентов среднего возраста без тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии) еще у 5 больных доза гликлазида увеличена до 90 мг/сутки и еще у 2 до 120 мг/сутки., комбинированная сахароснижающая терапия оказалась необходимой у 15 пациентов, двум пациентам назначена инсулинотерапия. В сформированных с учетом полиморфизма rs7903146 группах пациентов на каждом этапе исследования выделено по 3 подгруппы в соответствии с применяемым лечением: доза гликлазида МВ 30-60 мг/сутки, доза гликлазида МВ 90-120 мг/сутки и применение комбинации сахароснижающих препаратов. Всего, таким образом, было сформировано 6 подгрупп. Распределение больных в изучаемых подгруппах представлено в таблице 4.

Таблица 4

Коррекция терапии в зависимости от полиморфизма rs7903146 в гене TCF7L2 на различных этапах исследования

Доза гликлазида (мг/сут) / терапия	Период наблюдения											
	исходно				0-3 мес				3-6 мес			
	Полиморфизм в гене TCF7L2											
	нормальный (CC)		мутантный (СТ или ТТ)		нормальный (CC)		мутантный (СТ или ТТ)		нормальн ый (CC)		мутантный (СТ или ТТ)	
	Абс.	%	Абс	%	Абс	%	А	%	Абс	%	Абс	%

30-60 мг/сут	35	100,0	33	100,0	22	62,9	18	54,5	18	51,4	16	48,5
90–120 мг/сут	0	0,0	0	0,0	7	20,0	7	21,2	8	22,9	9	27,3
Комбиниру- ванная терапия	0	0,0	0	0,0	6	17,1	8	24,2	9	25,7	8	24,2
					$\chi^2 = 0,63$; p = 0,73				$\chi^2 = 0,18$; p = 0,91			

Через 3 и через 6 месяцев терапии уменьшение уровней гликемии натощак и постпрандиально, уровня HbA1c произошло во всех изучаемых подгруппах ($p < 0,05$). При этом уровень HbA1c через 3 месяца на фоне монотерапии гликлазидом МВ достиг целевых значений у 23 (82,8%) пациентов с диким типом rs7903146 и у 15 (60%) пациентов – носителей мутантной аллели Т в гомо- или гетерозиготном состоянии ($p = 0,063$). Через 6 месяцев лечения среди пациентов, получавших монотерапию гликлазидом МВ в любой дозе целевого уровня HbA1c в группе с диким типом rs7903146 (СС-генотип) достигли 25 пациентов из 26 (96,2%), тогда как в группе с полиморфными вариантами гена TCF7L2 (СТ- и ТТ-генотип) – 18 человек из 25 (72%) ($p = 0,024$). Данные по достижению целевого уровня HbA1c пациентами, получавшими монотерапию гликлазидом МВ представлены в таблице 5.

Таблица 5

Результаты лечения пациентов, получавших монотерапию гликлазидом МВ через 3 и 6 месяцев наблюдения в зависимости от полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2

Достижение целевого уровня гликированного гемоглобина за весь период наблюдения	Полиморфизм в гене TCF7L2						p
	нормальный (СС- генотип)			мутантный (СТ- или ТТ- генотип)			
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	
через 3 мес							
– не достигнут	5	17,2	7,6-34,5	10	40,0	23,4-59,3	0,063
– достигнут	24	82,8	65,5-92,4	15	60,0	40,7-76,6	
Всего	29	100,0		25	100,0		

через 6 мес							
– не достигнут	1	3,8	0,7-18,9	7	28,0	14,3-47,6	0,024 [#]
– достигнут	25	96,2	81,1-99,3	18	72,0	52,4-85,7	
	26	100,0		25	100,0		

Примечание. [#] – значимость точного метода Фишера; в остальных случаях – значимость критерия χ^2 .

Выводы. Таким образом, результаты нашего исследования согласуются с выводами, полученными Pearson E.R. и соавт., Holstein A. и соавт., Schroner Z и соавт. при оценке эффективности различных представителей класса препаратов сульфонилмочевины в зависимости от генотипа TCF7L2 [13-15]. Носительство полиморфизма IVS3 (C>T) rs7903146 гена TCF7L2 в гетеро- или гомозиготном состоянии ассоциировано с недостаточным терапевтическим эффектом при монотерапии гликлазидом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. При выявлении наличия аллели риска Т по полиморфному локусу rs7903146 в ходе фармакогенетического тестирования целесообразно назначение пероральных сахароснижающих препаратов из других групп или же комбинированной сахароснижающей терапии с целью достижения оптимального гликемического контроля.

Литература

1. Muller D, Huang GC, Amiel S, et al. Identification of insulin signaling elements in human beta -cells: autocrine regulation of insulin gene expression. *Diabetes*. 2006;55(10):2835–2842.
2. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773–795.
3. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Eng J Med*. 2007;356(13):1387–1388.
4. Российские клинические рекомендации. Эндокринология / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. – С. 531–556. [Rossijskieklinicheskie rekomendacii. Endokrinologiya. Ed by I.I. Dedova, G.A. Mel'nichenko. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. Pp. 531–556. (In Russ).]
5. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*. 2008;31:1–11.
6. Drouin P. Diamicon MR once daily is effective and well tolerated in type 2 diabetes: a double-blind, randomized, multinational study. *J Diabetes Complications*. 2000;14(4):185–191.
7. Guillausseau PJ, Greb WH. 24-hour glycemic profile in type 2 diabetic patients treated with gliclazide modified release once daily. *Diabetes Metab*. 2001;27(2):133-137.
8. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1999;131(4):281.
9. Clatworthy JP, Subramanian V. Stem cells and the regulation of proliferation, differentiation and patterning in the intestinal epithelium: emerging insights from gene expression patterns, transgenic and gene ablation studies. *Mechanisms of Development*. 2001;101(1):3–9.
10. Damcott CM, Pollin TI, Reinhart LJ, et al. Polymorphisms in the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene are associated with type 2 diabetes in the Amish - Replication and evidence for a role in both insulin secretion and insulin resistance. *Diabetes*. 2006;55(9):2654–2659.
11. Saxena R, Gianniny L, Burt NP, et al. Common single nucleotide polymorphisms in TCF7L2 are reproducibly associated with type 2 diabetes and reduce the insulin response to glucose in nondiabetic individuals. *Diabetes*. 2006;55(10):2890–2895.

12. Kirchhoff K, Machicao F, Haupt A, et al. Polymorphisms in the TCF7L2, CDKAL1 and SLC30A8 genes are associated with impaired proinsulin conversion. *Diabetologia*. 2008; 51: 597–601.
13. Pearson ER, Donnelly LA, Kimber C, et al. Variation in TCF7L2 influences therapeutic response to sulfonylureas: aGoDARTs study. *Diabetes*. 2007;56(8):2178-2182.
14. Holstein A, Hahn M, Körner A, et al. TCF7L2 and therapeutic response to sulfonylureas in patients with type 2 diabetes. *BMC Med Genet*. 2011;12(1):30.
15. Schroner Z, Javorsky M, Tkacova R, et al. Effect of sulphonylurea treatment on glycaemic control is related to TCF7L2 genotype in patients with type 2 diabetes. *Diabetes ObesMetab*. 2011;13(1):89–91.
16. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 8-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ; 2017. Сахарный диабет. – 2017; – 20(1S). – С.1–112. [Standards of specialized diabetes care. Ed by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th Edition. Moscow: UP PRINT; 2017. Diabetes mellitus. 2017;20(1S):1–112. (In Russ).]