

Научный обзор

УДК 616.379-008.64

DOI: 10.17816/pmj40573-79

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Т.А. Киселева, Ф.В. Валеева, Д.Р. Исламова*

Казанский государственный медицинский университет, Российская Федерация

PERSONALIZED THERAPY OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

T.A. Kiseleva, F.V. Valeeva, D.R. Islamova*

Kazan State Medical University, Russian Federation

В настоящее время вклад генетических факторов в развитие сахарного диабета 2-го типа становится все более очевидным. Несмотря на имеющиеся 9 классов сахароснижающих препаратов, лишь у 35–40 % пациентов удастся достичь адекватного гликемического контроля. Одной из причин может являться генетическая гетерогенность сахарного диабета. Все большее количество исследований свидетельствует о том, что индивидуальный набор полиморфизмов генов может определять терапевтический ответ на тот или иной препарат и обуславливать развитие нежелательных эффектов. Представлены данные обзора литературы о новом направлении в диагностике и лечении сахарного диабета – персонализированной медицине. Описываются патогенетические механизмы развития заболевания, его гетерогенность и трудности выбора максимально эффективной сахароснижающей терапии. Представлены данные о фармакогенетических особенностях метформина.

Ключевые слова. Сахарный диабет, персонализированная медицина, фармакогенетика.

Currently, the contribution of genetic factors to the development of type 2 diabetes is becoming more obvious. Despite the available nine classes of hypoglycemic drugs, only 35–40 % of patients achieve an adequate glycemic control. One the reasons may be the genetic heterogeneity of diabetes mellitus. An increasing number of studies indicates that an individual set of gene polymorphisms can determine the therapeutic response to a particular drug and cause the development of undesirable effects. The article presents an overview of a new direction in the diagnosis and treatment of diabetes mellitus – personalized medicine. The pathogenetic mechanisms of the development of the disease, its heterogeneity and the difficulties of choosing the most effective hypoglycemic therapy are described. Data on the pharmacogenetic features of metformin are presented.

Keywords. Diabetes mellitus, personalized medicine, pharmacogenetics.

© Киселева Т.А., Валеева Ф.В., Исламова Д.Р., 2023

тел. +7 917 390 88 99

e-mail: tattiana@mail.ru

[Киселева Т.А. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии, ORCID: 0000-0001-8959-093X; Валеева Ф.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, ORCID: 0000-0001-6000-8002; Исламова Д.Р. – ординатор кафедры эндокринологии, ORCID: 0000-0003-3639-6361].

© Kiseleva T.A., Valeeva F.V., Islamova D.R., 2023

tel. +7 917 390 88 99

e-mail: tattiana@mail.ru

[Kiseleva T.A. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-8959-093X; Valeeva F.V. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-6000-8002; Islamova D.R. – clinical resident, Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-3639-6361].

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наблюдается «пандемия» сахарного диабета 2-го типа (СД₂), что стало глобальной проблемой для большинства стран мира [1]. Количество людей, страдающих СД₂, увеличилось со 108 млн в 1980 г. до 463 млн в 2021 г. и продолжает возрастать. Ожидается, что к 2030 г. число пациентов с СД достигнет 578 млн человек [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения СД является одним из пяти приоритетных неинфекционных заболеваний, который значительно увеличивает смертность и инвалидизацию населения экономически развитых стран [3].

Стоит отметить, что высока доля лиц с так называемым предиабетом. За счет этой категории «условно здоровых» людей происходит ежегодное увеличение числа пациентов с СД приблизительно на 10 % [4].

Вклад генетических факторов в развитие заболевания становится все более отчетливым. Однако существуют определенные трудности изучения генетических основ СД₂, что связано с полигенным характером данной патологии [5]. Наибольший прорыв в изучении генетических вариантов, связанных с развитием СД₂, был сделан благодаря разработке и применению технологии полногеномных исследований Genome wide-associated system (GWAS). Так, в ходе первого полногеномного исследования, опубликованного в 2007 г., было идентифицировано 9 генов, связанных с развитием с СД₂ [6]. В настоящее время обнаружено около 100 генов и более 700 полиморфизмов, ассоциированных с СД₂ [7].

Учитывая столь быстрые темпы роста числа больных СД, одним из современных направлений развития здравоохранения стала персонализированная медицина, концепция которой подразумевает возможность прогнозирования индивидуального риска развития СД, разработку персонализирован-

ной программы профилактики заболевания, а также поиск наиболее эффективного метода лечения с учетом генетических особенностей конкретного пациента.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Среди многообразия типов СД более 90 % всех случаев приходится на СД₂. Однако и внутри группы пациентов с СД₂ выявляются определенные фенотипические различия, обусловленные не только генетическими вариациями, но и разницей в образе жизни, воздействием других факторов окружающей среды. В обзоре McCarthy (2017) представил концепцию модели СД, в котором развитие СД₂ является результатом дефекта множества этиологических путей. Выделены основные звенья патологического процесса: изменение функции и массы β -клеток, действия инсулина, секреция/действие глюкагона, инкретиновый дефект и распределение жировой массы [8]. Каждый пациент с СД₂ имеет дефект сразу в нескольких звеньях патологического процесса. У большинства пациентов нарушение отдельно взятого звена может быть малозаметным, однако при поражении достаточного количества этиологических путей развивается СД. В некоторых случаях СД может стать следствием значительного дефекта лишь одного звена, например, при выраженной дисфункции β -клеток. Различный вклад патогенетических звеньев у каждого пациента может обуславливать фенотипическое многообразие СД₂ [9].

ПРИЧИНЫ ВАРИАбельНОСТИ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ САХАРОСНИЖАЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ

В настоящее время имеется 9 классов сахароснижающих препаратов, оказывающих воздействие на различные звенья пато-

генеза СД2. Однако лишь у 35–40 % пациентов удается достичь адекватного гликемического контроля. Современные рекомендации предлагают стандартизированный подход к лечению СД2, но появляется все больше данных о том, что для каждого пациента с СД2 характерен индивидуальный набор полиморфизмов генов, который определяет терапевтический ответ [4]. В связи с этим все большую значимость приобретает фармакогенетика – наука о генетически обусловленной индивидуальной реакции организма на лекарственный препарат.

В организме большинство лекарственных средств подвергаются биотрансформации, что находится под контролем ферментных систем. Изменения в генах, кодирующих эти ферменты, могут обуславливать различия в терапевтических эффектах и нежелательных реакциях одного и того же препарата у разных пациентов [10].

По мнению A.Y. Dawed et al. и M.L. Vesker et al., индивидуальная реакция организма на сахароснижающий препарат является результатом сложного взаимодействия биологических и небиологических факторов [11; 12]. Среди небиологических факторов выделяют: индивидуальную приверженность к лечению, сопутствующую терапию, доступность медицинской помощи [12]. Согласно данным литературы, приверженность пациентов с СД2 к лечению не превышает 60 %, однако по мере увеличения комплаентности происходит снижение уровня гликированного гемоглобина и улучшение гликемического контроля [13].

Биологические факторы, оказывающие влияние на терапевтический ответ, можно разделить на генетические и негенетические [11; 12]. К негенетическим факторам относятся пол, возраст, вес пациента, функция почек, печени и кишечника [12]. Учитывая перечисленное, фармакодинамика и фармакокинетика препаратов может значимо меняться [14].

К генетическим факторам, определяющим индивидуальную реакцию на лекарственный препарат, относят однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) генов, представляющие собой однонуклеотидные замены. Продукты транскрипции этих полиморфных участков и обуславливают фармакодинамическую и фармакокинетическую вариабельность одного и того же препарата у разных пациентов [15]. С проведением фармакогенетических исследований открывается возможность прогнозировать фармакологический ответ на прием лекарственного препарата, учитывать индивидуальные генетические особенности при выборе терапии, что позволит увеличить эффективность и безопасность проводимой фармакотерапии [16].

ФАРМАКОГЕНЕТИКА МЕТФОРМИНА

На сегодняшний день наибольшее количество данных накоплено об ОНП, ассоциированных с индивидуальными особенностями метаболизма и сахароснижающей эффективностью метформина. Несмотря на широкое применение этого препарата, далеко не у всех пациентов удается получить хороший терапевтический эффект, что может быть обусловлено полиморфизмами генов, модулирующих действие метформина [17].

В основе антигипергликемического эффекта метформина лежит снижение периферической инсулинорезистентности. Нормализация уровня тощачковой и постпрандиальной гликемии происходит за счет подавления избыточного глюконеогенеза в печени, усиления утилизации глюкозы мышечной и жировой тканями, снижения абсорбции глюкозы в кишечнике [18; 19]. Кроме того, у метформина имеются плейотропные эффекты: подавление липогенеза, снижение уровня свободных жирных кислот, активация фибринолиза и снижение агрегации тромбоцитов [20].

Молекулярные механизмы действия препарата обусловлены активацией АМФ-активированной протеинкиназы, которая приводит к ингибированию ключевых ферментов глюконеогенеза, подавляя синтез глюкозы в печени [21]. Важную роль в этом процессе играет ген АТМ, различные варианты которого могут изменять гликемический ответ на метформин [22]. Полиморфизмы данного гена изучались в трех полногеномных исследованиях GWAS, первое из которых было проведено в 2011 г. на европейской когорте пациентов. Выборка была основана на исследовании GoDARTS, куда включили 1024 пациента с СД2. Было выявлено, что аллель С rs11212617 ассоциировалась с хорошим терапевтическим ответом на метформин. Затем, проанализировав данные двух исследований United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) и GoDARTS, были сформированы две когорты пациентов: 1783 и 1113 пациентов соответственно, у которых был генотипирован rs11212617 полиморфизм. Согласно полученным результатам, в обеих когортах была выявлена сильная ассоциация полиморфизма с хорошим гликемическим ответом на метформин [22].

Фармакокинетика метформина осуществляется с участием специфических транспортеров органических катионов – OCT. Одним из основных белков, определяющих фармакокинетiku метформина, является OCT1. С участием OCT1 происходит перенос метформина через базолатеральную мембрану энтероцита и его попадание сначала в кровотоки, затем через портальную вену в печень, где препарат уменьшает глюконеогенез [23]. В последние годы наиболее активно изучается ген SLC22A1, кодирующий OCT1. При исследовании южноиндийской популяции пациентов с СД2 была выявлена ассоциация rs622342 гена SLC22A1 с эффективностью метформина [24]. В исследовании GoDARTS пациенты, являвшиеся носителями

rs122083571 и rs72552763 полиморфизмов, имели в 4 раза больший риск развития резистентности к метформину [25].

Выводы

Успехи в области генетики позволили обнаружить большое количество полиморфных вариантов, ассоциированных с развитием СД2, что свидетельствует о важности изучения генетических факторов, которые могут повышать риск развития полигенных заболеваний. Идентификация генетических маркеров СД2 позволит разрабатывать индивидуализированные стратегии профилактики, определять подходящую терапию с учетом генетических факторов, а также выявлять потенциальные группы риска, что может значимо повысить эффективность профилактических и лечебных мероприятий.

Библиографический список

1. *Mannino G.C., Andreozzi F., Sesti G.* Pharmacogenetics of type 2 diabetes mellitus, the route toward tailored medicine. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019; 35 (3): 3109. DOI: 10.1002/dmrr.3109
2. *Imamovic Kadric S., Kulo Cesic A., Dujic T.* Pharmacogenetics of new classes of antidiabetic drugs. *Bosn J Basic Med Sci.* 2021; 21 (6): 659–671. DOI: 10.17305/bjbms.2021.5646
3. Глобальный доклад по диабету. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Персонализированная терапия сахарного диабета: путь от болезни к больному. Терапевтический архив 2014; 86 (10): 4–9.
5. *Smushkin G., Vella A.* Genetics of type 2 diabetes. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* 2010; 13 (4): 471–477. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0b013e32833a558d>

6. *Voight B.F., Scott L.J., Steinthorsdottir V., et al.* Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet.* 2010; 42 (7): 579–589. DOI: 10.1038/ng.609
7. *Vujkovic M., Keaton J.M., Lynch J.A., et al.* Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis. *Nat Genet.* 2020; 52 (7): 680–691. DOI: 10.1038/s41588-020-0637-y
8. *McCarthy M.I.* Painting a new picture of personalised medicine for diabetes. *Diabetologia* 2017; 60 (5): 793–799. DOI: 10.1007/s00125-017-4210-x
9. *Pearson E.R.* Type 2 diabetes: a multifaceted disease. *Diabetologia* 2019; 62 (7), 1107–1112. DOI: 10.1007/s00125-019-4909-y
10. *Конonenко И.В., Майоров А.Ю., Кокшарова Е.О., Шестакова М.В.* Фармакогенетика сахароснижающих препаратов. *Сахарный диабет* 2015; 18 (4): 28–34. DOI: 10.14341/DM7681
11. *Becker M.L., Pearson E.R., Tkáč I.* Pharmacogenetics of oral antidiabetic drugs. *Int J Endocrinol.* 2013; 686315. DOI: 10.1155/2013/686315
12. *Dawed A.Y., Zhou K., Pearson E.R.* Pharmacogenetics in type 2 diabetes: influence on response to oral hypoglycemic agents. *Pharmgenomics Pers Med.* 2016; 9: 17–29. DOI: 10.2147/PGPM.S84854
13. *Wild H.* The economic rationale for adherence in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Manag Care.* 2012; 18 (3): S43–S48.
14. *Singh S., Usman K., Banerjee M.* Pharmacogenetic studies update in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2016; 7 (15): 302–315. DOI: 10.4239/wjd.v7.i15.302
15. *Yan Q.* Pharmacogenomics in drug discovery and development. *Humana Press* 2010; 504.
16. *Deenen M.J., Cats A., Beijnen J.H., Schellens J.H.* Part 1: background, methodology, and clinical adoption of pharmacogenetics. *Oncologist* 2011; 16 (6): 811–819. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0258
17. *Pernicova I., Korbonits M.* Metformin-mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10 (3): 143–156. DOI: 10.1038/nrendo.2013.256
18. *Miller R.A., Chu Q., Xie J., Foretz M., Viollet B., Birnbaum M.J.* Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature* 2013; 494 (7436): 256–260. DOI: 10.1038/nature11808
19. *Viollet B., Guigas B., Sanz Garcia N., Leclerc J., Foretz M., Andreelli F.* Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)* 2012; 122 (6): 253–270. DOI: 10.1042/CS20110386
20. *Gong L., Goswami S., Giacomini K.M., Altman R.B., Klein T.E.* Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics.* 2012; 22 (11): 820–827. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283559b22
21. *Madiraju A.K., Erion D.M., Rabimi Y., et al.* Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature* 2014; 510 (7506): 542–546. DOI: 10.1038/nature13270
22. GoDARTS and UKPDS Diabetes Pharmacogenetics Study Group; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Zhou K., et al. Common variants near ATM are associated with glycemic response to metformin in type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2011; 43 (2): 117–120. DOI: 10.1038/ng.735
23. *DeGorter M.K., Xia C.Q., Yang J.J., Kim R.B.* Drug transporters in drug efficacy and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2012; 52: 249–273. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134529
24. *Umamaheswaran G., Praveen R.G., Damodaran S.E., Das A.K., Adithan C.* Influence of SLC22A1 rs622342 genetic polymorphism on metformin response in South Indian type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Exp Med.*

2015; 15 (4): 511–517. DOI: 10.1007/s10238-014-0322-564

25. Dujic T., Zhou K., Donnelly L.A., Tavendale R., Palmer C.N., Pearson E.R. Association of Organic Cation Transporter 1 With Intolerance to Metformin in Type 2 Diabetes: A GoDARTS Study. *Diabetes* 2015; 64 (5): 1786–1793. DOI: 10.2337/db14-1388

REFERENCES

1. Mannino G.C., Andreozzi F., Sesti G. Pharmacogenetics of type 2 diabetes mellitus, the route toward tailored medicine. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019; 35 (3): 3109. DOI: 10.1002/dmrr.3109

2. Imamovic Kadric S., Kulo Cesic A., Dujic T. Pharmacogenetics of new classes of antidiabetic drugs. *Bosn J Basic Med Sci.* 2021; 21 (6): 659–671. DOI: 10.17305/bjbm.2021.5646

3. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization, 2018. License: CC BY-NC-SA (in Russian).

4. Dedov I.I., Shestakova M.V. Personalized therapy for diabetes mellitus: the path from disease to the patient. *Terapevticheskii arkhiv* 2014; 86 (10): 4–9 (in Russian).

5. Smushkin G., Vella A. Genetics of type 2 diabetes. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2010; 13 (4): 471–477. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0b013e32833a558d>

6. Voight B.F., Scott L.J., Steinthorsdottir V., et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet.* 2010; 42 (7): 579–589. DOI: 10.1038/ng.609

7. Vujkovic M., Keaton J.M., Lynch J.A., et al. Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis. *Nat Genet.* 2020; 52 (7): 680–691. DOI: 10.1038/s41588-020-0637-y

8. McCarthy M.I. Painting a new picture of personalised medicine for diabetes. *Diabe-*

tologia 2017; 60 (5): 793–799. DOI: 10.1007/s00125-017-4210-x

9. Pearson E.R. Type 2 diabetes: a multifaceted disease. *Diabetologia* 2019; 62 (7): 1107–1112. DOI: 10.1007/s00125-019-4909-y

10. Kononenko I.V., Mayorov A.Yu., Kosharova E.O., Shestakova M.V. Pharmacogenetics of hypoglycemic agents. *Diabetes mellitus.* 2015; 18 (4): 28–34. DOI: 10.14341/DM7681 (in Russian).

11. Becker M.L., Pearson E.R., Tkáč I. Pharmacogenetics of oral antidiabetic drugs. *Int J Endocrinol.* 2013: 686315. DOI: 10.1155/2013/686315

12. Dawed A.Y., Zhou K., Pearson E.R. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: influence on response to oral hypoglycemic agents. *Pharmgenomics Pers Med.* 2016; 9: 17–29. DOI: 10.2147/PGPM.S84854

13. Wild H. The economic rationale for adherence in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Manag Care.* 2012; 18 (3): S43–S48.

14. Singh S., Usman K., Banerjee M. Pharmacogenetic studies update in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2016; 7 (15): 302–315. DOI: 10.4239/wjd.v7.i15.302

15. Yan, Q. Pharmacogenomics in drug discovery and development. *Humana Press* 2010; 504.

16. Deenen M.J., Cats A., Beijnen J.H., Schellens J.H. Part 1: background, methodology, and clinical adoption of pharmacogenetics. *Oncologist* 2011; 16 (6): 811–819. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0258

17. Pernicova I., Korbonits M. Metformin--mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10 (3): 143–156. DOI: 10.1038/nrendo.2013.256

18. Miller R.A., Chu Q., Xie J., Foretz M., Viollet B., Birnbaum M.J. Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature.* 2013; 494 (7436): 256–260. DOI: 10.1038/nature11808

19. Viollet B., Guigas B., Sanz Garcia N., Leclerc J., Foretz M., Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*. 2012; 122 (6): 253–270. DOI: 10.1042/CS20110386
20. Gong L., Goswami S., Giacomini K.M., Altman R.B., Klein T.E. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2012; 22 (11): 820–827. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283559b22
21. Madiraju A.K., Erion D.M., Rabimi Y. et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*. 2014; 510 (7506): 542–546. DOI: 10.1038/nature13270
22. GoDARTS and UKPDS Diabetes Pharmacogenetics Study Group; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Zhou K., et al. Common variants near ATM are associated with glycemic response to metformin in type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2011; 43 (2): 117–120. DOI: 10.1038/ng.735
23. DeGorter M.K., Xia C.Q., Yang J.J., Kim R.B. Drug transporters in drug efficacy and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012; 52: 249–273. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134529
24. Umamaheswaran G., Praveen R.G., Damodaran S.E., Das A.K., Adithan C. Influence of SLC22A1 rs622342 genetic polymorphism on metformin response in South Indian type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Exp Med*. 2015; 15 (4): 511–517. DOI: 10.1007/s10238-014-0322-564
25. Dujic T., Zhou K., Donnelly L.A., Taven-dale R., Palmer C.N., Pearson E.R. Association of Organic Cation Transporter 1 With Intolerance to Metformin in Type 2 Diabetes: A GoDARTS Study. *Diabetes*. 2015; 64 (5): 1786–1793. DOI: 10.2337/db14-1388

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, анализ литературных данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Поступила: 04.09.2023

Одобрена: 08.09.2023

Принята к публикации: 27.09.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Киселева, Т.А. Персонализированная терапия сахарного диабета 2-го типа / Т.А. Киселева, Ф.В. Валеева, Д.Р. Исламова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 5. – С. 73–79. DOI: 10.17816/pmj40573-79

Please cite this article in English as: Kiseleva T.A., Valeeva F.V., Islamova D.R. Personalized therapy of type 2 diabetes mellitus. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 5, pp. 73-79. DOI: 10.17816/pmj40573-79