

*Сорокина Ю.А., кандидат биологических наук, доцент,  
Ловцова Л.В., доктор медицинских наук, доцент,  
Занозина О.В., доктор медицинских наук, профессор,  
Приволжский исследовательский медицинский университет  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Ураков А.Л., доктор медицинских наук, профессор,  
Ижевская государственная медицинская академия  
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

## **ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МЕТФОРМИНА ПРИ ДЛИТЕЛЬНО ТЕКУЩЕМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА**

**Аннотация:** *введение:* с развитием доступности генетических исследований стал возможным мультиплексный подход к определению тактики фармакотерапии с учетом индивидуальных особенностей пациента. Тем не менее, принята современная тактика фармакотерапии «до неудачи», что с течением времени приводит к интенсификации терапии. Персонализированный подход к фармакотерапии сахарного диабета 2 типа при помощи определения генотипа эндотелиальной синтазы оксида азота позволит спрогнозировать эффективность монотерапии метформином в дебюте заболевания и снизить риск декомпенсации и осложнений при длительно текущем сахарном диабете 2 типа.

*Целью* исследования стал мониторинг эффективности фармакотерапии метформином длительно текущего СД 2 типа в зависимости от генотипа пациента.

*Материалы и методы:* одноцентровое рандомизированное проспективное исследование 200 пациентов, направленных на плановую госпитализацию. Определяли однонуклеотидный полиморфизм гена (ОНП) *eNOS3*, уровень гликированного гемоглобина. Для оценки инсулинорезистентности применялась гомеостатическая модель 2 (НОМА2) с использованием уровня С-пептида. По результатам генетического исследования пациенты разделены на три группы: с генотипами СС, ТС и ТТ.

*Результаты и обсуждение.* Пациенты группы с генотипом СС достигли и удерживали уровень гликированного гемоглобина ниже целевого в 80% случаев при применении метформина в дозе 1700 мг в сутки. Ни один из представителей генотипов ТС и ТТ не достиг целевых значений гликированного гемоглобина. Таким образом, применения метформина в качестве монотерапии для компенсации углеводного обмена недостаточно при ТС и ТТ генотипах, т.е. требуется комбинированная сахароснижающая фармакотерапия, в том числе инсулинотерапия.

*Заключение.* Выявление наличия того или иного аллеля гена *eNOS3* предоставляет возможность более раннего назначения соответствующих препаратов в индивидуальной дозе для снижения инсулинорезистентности и вероятного ограничения прогрессирования сахарного диабета, а также увеличения степени компенсации углеводного обмена.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, эндотелиальная синтаза, метформин, полиморфизм гена *eNOS3*, инсулинорезистентность

### **Введение**

Общеизвестно, что сахарный диабет (СД) приобрел статус неинфекционной эпидемии. Согласно данным международной федерации диабета, более 415 млн. человек во всем мире страдают СД 2 типа, а по предварительным подсчетам к 2040 г. это число достигнет 642 млн. При этом, на данный момент 320,5 млн. пациентов с СД 2 типа относятся к группе трудоспособного населения от 20 до 64 лет [1].

Фармакотерапия занимает основное место в лечении СД. Сахароснижающие лекарственные средства назначаются с момента диагностирования СД и на всю последующую жизнь пациента. Основными принципами фармакотерапии СД являются: патогенетический подход, учет сопут-

ствующих заболеваний, максимальная эффективность при максимальной безопасности. С внедрением современных методов диагностики СД при условии доступности методов генетических исследований стал возможным мультиплексный подход к определению тактики фармакотерапии с учетом индивидуальных особенностей пациента [2].

В отличие от моногенных форм диабета (MODY, неонатальный диабет и некоторые другие), СД 2 типа характеризуется множеством вариаций и модификаций генов (рис. 1), которые определяют не только развитие и тяжесть течения заболевания, но и ответ на фармакотерапию, формируя «портрет пациента» [3].

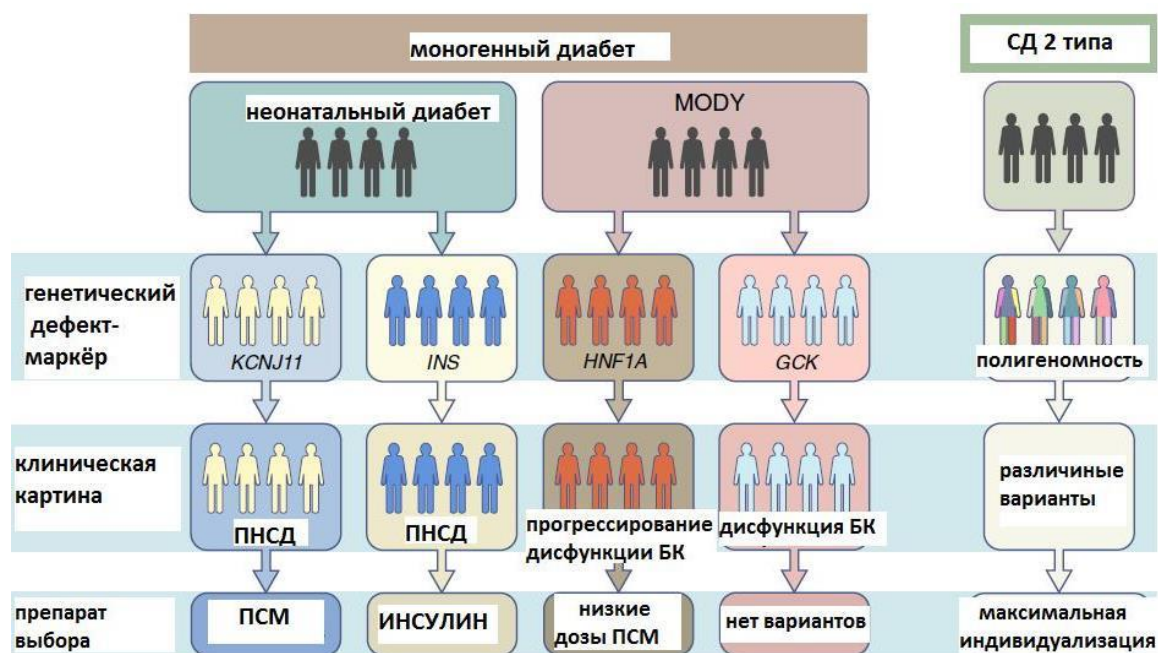


Рис. 1. Современные тактики фармакотерапии. Адаптировано из А. Т. Hattersle, К. А. Patel [2]

Примечание: ПНСД – перманентный неонатальный сахарный диабет, БК – бета-клетка поджелудочной железы, ПСМ – производные сульфонилмочевины, СД – сахарный диабет.

На данный момент активно проводятся исследования эффективности и безопасности сахароснижающих препаратов в зависимости от мутации генов, связанных с развитием СД 2 типа (*PPARG, DIPOR2, ADAMTS9, IRS1, GSKR, KLF14, ADIPOQ*), связанных с мишенью лекарственных препаратов (*SUR1, GLPR-1*), а также влияющих на фармакокинетику препарата (*MATE и OCT*). Особый интерес представляют мутации генов, вовлеченных в фармакодинамику сахароснижающих средств опосредованным образом. Например, вариации гена карбоксипептидазы и гена, отвечающего за развитие пигментного ретинита [4].

На фоне стремительного роста заболеваемости СД 2 типа проведение многоцентровых исследований позволяет получать объективную информацию об эпидемиологической ситуации в отношении СД и его осложнений, оценивать эффективность различных схем проводимой терапии и диагностических стратегий, направленных на выявление системных сосудистых осложнений заболевания. Фармако-эпидемиологическими исследованиями было доказано, что самым назначаемым препаратом является метформин, как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. При этом у трети пациентов отмечен неадекватный гликемический контроль ( $HbA_{1c} > 8\%$ ), у

большинства больных было выявлено наличие от двух до шести хронических осложнений СД [5]. Большую часть затрат составляют потери внутреннего валового продукта вследствие нетрудоспособности пациентов. На лечение осложнений СД приходится 57% прямых медицинских затрат, тогда как на долю сахароснижающей терапии – всего 10% [6].

Такой традиционный подход к фармакотерапии можно описать как стратегию лечения «до неудачи». То есть, в соответствии с рекомендациями, в зависимости от исходного уровня показателя компенсации углеводного обмена подбирается та или иная фармакотерапия с последующим контролем не реже 1 раза в месяц и с принятием решения об интенсификации не позднее, чем через 6 месяцев. И даже при таком графике коррекции фармакотерапии СД 2 типа, который часто не соблюдается пациентами, как показали результаты исследования ФОРСАЙТ, коррекция гипергликемии и других нарушений при СД происходит постфактум [7].

В связи с этим, особое значение приобретает прогнозирование эффективности фармакотерапии СД 2 типа ещё на этапе определения ее тактики.

С этой целью был разработан способ прогнозирования эффективности терапии больных СД 2 типа метформином в стандартной дозе 1700 мг в сутки при назначении его в качестве монотерапии, который основан на определении генотипа эндотелиальной синтазы оксида азота (*eNOS3*) у пациентов в дебюте заболевания с удовлетворительным контролем гликемии с целью

прогноза эффективности. Выбор гена был обоснован тем, что метформин является донатором оксида азота (NO) [8] и улучшает NO-зависимую утилизацию глюкозы [9].

Установлено, что через три месяца применения метформина в дозе 1700 мг/сутки у всех пациентов с генотипом СС наблюдается эффективное снижение гликогеоглобина на 1% и достижение его целевых значений [10]. У пациентов с генотипами ТС и ТТ за три месяца фармакотерапии метформином динамика снижения уровня гликемии и гликированного гемоглобина незначительна, и при прогнозировании на 6 месяцев может не достичь требуемой удовлетворительной динамики снижения HbA1c на 0,5-1% [11].

Следует отметить, что для большинства пациентов среднего возраста при удовлетворительной компенсации целевое значение гликированного гемоглобина составляет менее 7%. Если исходный показатель HbA1c находится в целевом диапазоне или превышает индивидуальный целевой уровень менее чем на 1,0 %, то лечение можно начинать с монотерапии (приоритетным препаратом является метформин при отсутствии противопоказаний). При этом эффективным считается темп снижения HbA1c  $\geq$  0,5 % за 6 месяцев наблюдения [11]. Однако с течением времени многим пациентам требуется интенсификация терапии вследствие того, что достижение целевых показателей гликированного гемоглобина при традиционной тактике становится невозможным. В связи с этим, целью исследования стал мониторинг эффективности фармакотерапии метформином длительно текущего СД 2 типа в зависимости от генотипа пациента.

#### Материалы и методы

Дизайн исследования: одноцентровое проспективное рандомизированное исследование. Проводилось наблюдение за динамикой эффективности фармакотерапии в прогрессе заболевания в зависимости от генотипа пациента при поступлении в порядке плановой госпитализации (200 пациентов). Все пациенты прошли необходимую процедуру подписания информированного согласия. Проведение исследо-

вания было одобрено Локальным этическим комитетом при ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» (Нижний Новгород). Однонуклеотидный полиморфизм гена (ОНП) *eNOS3* (rs 2070744) определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени при использовании стандартных наборов (НПФ «Литех», Россия). Гликированный гемоглобин определяли на жидкостном хроматографе Bio-Rad со стандартными наборами (Франция). Уровень С-пептида, используемого для расчета показателей НОМА 2-IR, НОМА 2-B и НОМА 2-IS гомеостатической модели, оценивали с помощью диагностических иммуноферментных тест-систем «Merckodia C-peptide ELISA specific». При статистической обработке полученных данных применялись непараметрические методы анализа. Различия между независимыми группами оценивали с помощью U критерия Манна-Уитни. Различия между зависимыми группами оценивались с помощью критерия Вилкоксона. Показатели представлены в виде: Медиана [25% квартиль;75% квартиль]. Расчет показателей гомеостатической модели 2 (НОМА2) проводили с помощью специализированного приложения, разработанного Оксфордским Университетом, версия 2.2.3 [12].

#### Результаты и обсуждение

Группы пациентов с генотипами ОНП *eNOS3* СС, ТС и ТТ были сопоставимы по полу, возрасту, длительности СД 2 типа, наличию сопутствующих заболеваний и диабетических осложнений, сопутствующей фармакотерапии. При средней длительности СД 2 типа 10 лет у обследованных пациентов целевой показатель гликированного гемоглобина составил 7,5%. При этом среди пациентов с генотипом СС достигли и удерживали уровень гликированного гемоглобина даже ниже целевого 80% больных при применении метформина в дозе 1700 мг в сутки в течение указанной длительности заболевания и соответствующей длительности его терапии. Исключение составили пациенты с глубокой декомпенсацией, нуждающиеся в инсулинотерапии, которые не соблюдали в течение всего периода лечения врачебные предписания о приеме метформина (табл. 1).

Таблица 1

**Характеристика групп и уровень гликированного гемоглобина в зависимости от генотипа пациентов при длительном СД 2 типа и монотерапии метформином (Ме [25р;75р])**

Показатель	Генотип (частота встречаемости)		
	СС (0,14)	ТС (0,45)	ТТ (0,41)
Возраст, лет	60,00 [55,00;64,00]	59,50 [55,00;66,00]	65,50 [58,00;69,00]
Длительность СД 2 типа, лет	9,5 [ 6,0;10,25 ]	10,2 [ 10,0;13,25 ]	10,0 [5,0;14,5 ]
Целевой HbA <sub>1c</sub> , %	7,5		
Достигнутый HbA <sub>1c</sub> ,	6,90 [5,9;7,8] *p=0,029	8,61 [8,0;9,5]	8,5 [7,6;10,20]
Рекомендованная фармакотерапия	Метформин Инсулин длительного действия Ингибитор ДПП-4	Метформин Ингибиторы натрий глюкозного котранспортера-2 Инсулин длительного и короткого действия Ингибитор ДПП-4	Метформин Ингибиторы натрий глюкозного котранспортера-2 Инсулин длительного и короткого действия Ингибитор ДПП-4

Примечания: HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин; P – уровень статистической значимости; ДПП – дипептидилпептидаза

Ни один из представителей генотипов ТС и ТТ не достиг целевых значений гликированного гемоглобина. При этом HbA<sub>1c</sub> в указанных группах превышал целевые значения. Полученные данные свидетельствуют о том, что при ТС и ТТ генотипах применения метформина в качестве монотерапии для компенсации углеводного обмена недостаточно. Этот факт обуславливает необходимость интенсификации фармакотерапии СД путем применения комбинированной сахароснижающей фармакотерапии, в том числе инсулинотерапии.

У носителей СС генотипа метформин нормализует углеводно-липидный обмен и способен снизить глюколипотоксичность и инсулинорезистентность (ИР), защитить бета-клетку от интенсивного повреждения [13], но этот факт не отменяет прогрессирования периферической ИР, что находит отражение в показателе НОМА2, и возможного истощения имеющихся запасов бета-клетки. В то время как у носителей Т аллеля, вероятно, плейотропный эффект метформина на глюколипотоксичность не

реализуется в полной мере из-за особенностей функционирования гена *eNOS3*, несмотря на возможное устранение гипергликемии в первое время после назначения. Таким пациентам изначально необходима корректирующая терапия ИР, желательно без использования стратегии лечения «до провала».

Примененная нами гомеостатическая модель оценки 2 (НОМА2), оценивает установившееся состояние функции бета-клеток (%B) и чувствительность к инсулину (%S), в процентах от нормальной контрольной популяции, а также уровень периферической инсулинорезистентности (ИР). У пациентов с СС генотипом, несмотря на высокие показатели функционирования бета-клеток, индекс периферической ИР (НОМА2-ИР) сравним с таковым у представителей других генотипов. Это может свидетельствовать о том, что, несмотря на достаточную компенсацию углеводного обмена, истощение бета-клеток у пациентов с СС генотипом медленно, но прогрессирует (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели инсулинорезистентности у пациентов с различными генотипами при длительном СД 2 типа и монотерапии метформином (Ме [25p;75p])**

Показатель	Генотип (частота встречаемости)		
	СС (0,14)	ТС (0,45)	ТТ (0,41)
НОМА 2-IR	3,5 [1,86;3,64]	3,79 [1,13;4,14]	4,47 [2,34;5,25]
НОМА 2-B	93,2 [67,88;177,2] *p=0,0078	54,3 [35,7;65,5]	46,9 [29,7;74,85]
НОМА 2-IS	34,7333 [27,5;53,8]	26,4 [24,1;88,8]	31,45[19,05;42,65]

**Примечание:** p – уровень статистической значимости, НОМА 2-IR – уровень периферической инсулинорезистентности, НОМА 2-B -установившееся состояние функции бета-клеток, % от нормального, НОМА 2-IS – чувствительность к инсулину, % от нормальной

### Заключение

Таким образом, не только гипергликемия, невозможность достижения целевых суточных колебаний гликемии, но и нарастающая инсулинорезистентность является важным звеном патогенеза СД 2 типа и обязательной мишенью фармакологической коррекции, а перспективным направлением персонализации фармакотерапии – изучение подходов к коррекции инсулинорезистентности. Отправным пунктом для интенсификации фармакотерапии при этом должен стать не уже возросший гликированный

гемоглобин, как следствие персистирующей гипергликемии, а прогнозируемое нарастание инсулинорезистентности, в том числе вследствие полиморфизма гена *eNOS3*.

Выявление наличия того или иного аллеля данного полиморфного гена предоставляет возможность более раннего назначения соответствующих препаратов в индивидуальной дозе для снижения инсулинорезистентности и вероятного ограничения прогрессирования сахарного диабета, а также увеличения степени компенсации углеводного обмена [14].

### Литература

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF, 2017.
2. Hattersle A.T., Patel K.A. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes // Diabetologia. 2017. №.60. P. 769 – 777. DOI 10.1007/s00125-017-4226-2
3. Сорокина Ю.А., Ловцова Л.В., Ураков А.Л., Занозина О.В. Генетический полиморфизм у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа // Современные технологии в медицине. 2019. № 11 (2). С. 57 – 62. DOI: 10.17691/stm2019.11.2.08
4. Rotroff D.M. et al. Genetic Variants in CPA6 and PRPF31 Are Associated With Variation in Response to Metformin in Individuals With Type 2 Diabetes Diabetes. 2018. № 67. P. 1428 – 1440.
5. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Рафальский В.В., Калашников В.Ю., Колбин А.С., Языкова Д.Р., Иваненко Л.Р. Фармакоэпидемиологические аспекты мониторинга здоровья пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты Российского наблюдательного многоцентрового эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД 2 // Сахарный диабет. 2016. № 19 (6). С. 443 – 456. doi: 10.14341/DM8146
6. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Колбин А.С., Рафальский В.В., Чеберда А.Е., Кантемирова М.А., Закиев В.Д., Фаеев В.В. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты Российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2 // Сахарный диабет. 2017. № 20 (6). С. 403 – 419. doi: 10.14341/DM9278
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. М.: УП ПРИНТ; 2018.
8. Кузнецов И.С., Сереженков В.А., Романцова Т.И., Ванин А.Ф. Роль метформина как донора оксида азота в регуляции углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2013. 16(3):41-45
9. Alvim R.O. et al. General aspects of muscle glucose uptake // Anais da Academia Brasileira de Ciências. 2015. № 87 (1). P. 351 – 368 (Annals of the Brazilian Academy of Sciences) [In Portugal]
10. Патент на изобретение RU №2626670 С2, 2017 Сорокина Ю.А., Занозина О.В., Ловцова Л.В., Серопян М.Ю. Способ прогнозирования эффективности терапии больных сахарным диабетом 2 типа.

11. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. М.: УП ПРИНТ; 2019. 212 с.
12. The Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism. ver 2.2.3, <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>
13. Аметов А.С., Прудникова М.А. Метформин пролонгированного высвобождения – новый стандарт лечения сахарного диабета типа 2. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2015. № 1. С. 19 – 26.
14. Занозина О.В., Сорокина Ю.А., Ловцова Л.В., Ураков А.Л. Глиптины в инкретин-направленной фармакотерапии сахарного диабета: возможности и персонализация. Ремедиум Приволжье (Нижний Новгород) 2018. 112 с.

### References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF, 2017.
2. Hattersle A.T., Patel K.A. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia*. 2017. № 60. P. 769 – 777. DOI 10.1007/s00125-017-4226-2
3. Sorokina YU.A., Lovcova L.V., Urakov A.L., Zanozina O.V. Geneticheskij polimorfizm u pacientov s vperve vyavlenym saharным диабетом 2-go tipa. *Sovremennye tekhnologii v medicine*. 2019. № 11 (2). S. 57 – 62. DOI: 10.17691/stm2019.11.2.08
4. Rotroff D.M. et al. Genetic Variants in CPA6 and PRPF31 Are Associated With Variation in Response to Metformin in Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2018. № 67. P. 1428 – 1440.
5. Dedov I.I., Kalashnikova M.F., Belousov D.YU., Rafal'skij V.V., Kalashnikov V.YU., Kolbin A.S., YAzykova D.R., Ivanenko L.R. Farmakoepidemiologicheskie aspekty monitoringa zdorov'ya pacientov s saharным диабетом 2 tipa: rezul'taty Rossijskogo nablyudatel'nogo mnogocentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya FORSAJT-SD 2. *Saharnyj diabet*. 2016. № 19 (6). S. 443 – 456. doi: 10.14341/DM8146
6. Dedov I.I., Kalashnikova M.F., Belousov D.YU., Kolbin A.S., Rafal'skij V.V., CHEberda A.E., Kantemirova M.A., Zakiev V.D., Faeev V.V. Analiz stoimosti bolezni saharного диабета 2 tipa v Rossijskoj Federacii: rezul'taty Rossijskogo mnogocentrovogo nablyudatel'nogo farmakoepidemiologicheskogo issledovaniya FORSAJT-SD2. *Saharnyj diabet*. 2017. № 20 (6). S. 403 – 419. doi: 10.14341/DM9278
7. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshchi bol'nym saharным диабетом. Pod redakciej I.I. Dedova, M.V. SHestakovoj, A.YU. Majorova. 8-j vypusk. M.: UP PRINT; 2018.
8. Kuznecov I.S., Serezhenkov V.A., Romancova T.I., Vanin A.F. Rol' metformina kak donora oksida azota v reguljacii uglevodnogo obmena u pacientov s saharным диабетом 2 tipa. *Saharnyj diabet*. 2013. 16(3):41-45
9. Alvim R.O. et al. General aspects of muscle glucose uptake. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2015. № 87 (1). P. 351 – 368 (Annals of the Brazilian Academy of Sciences) [In Portugal]
10. Patent na izobrenenie RU №2626670 S2, 2017 Sorokina YU.A., Zanozina O.V., Lovcova L.V., Seropyan M.YU. Sposob prognozirovaniya effektivnosti terapii bol'nyh saharным диабетом 2 tipa.
11. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshchi bol'nym saharным диабетом. Pod red. I.I. Dedova, M.V. SHestakovoj, A.YU. Majorova. 9-j vypusk. M.: UP PRINT; 2019. 212 s.
12. The Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism. ver 2.2.3, <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>
13. Ametov A.S., Prudnikova M.A. Metformin prolongirovannogo vysvobozhdeniya – novyj standart lecheniya saharного диабета tipa 2. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2015. № 1. С. 19 – 26.
14. Zanozina O.V., Sorokina YU.A., Lovcova L.V., Urakov A.L. Gliptiny v inkretin-napravlennoj farmakoterapii saharного диабета: vozmozhnosti i personalizaciya. *Remedium Privolzh'e (Nizhnij Novgorod)* 2018. 112 s.

**Sorokina Yu.A., Candidate of Biological Sciences (Ph.D.), Associate Professor,  
Lovtsova L.V., Doctor of Medical Sciences (Advanced Doctor), Associate Professor,  
Zanozina O.V., Doctor of Medical Sciences (Advanced Doctor), Associate Professor,  
Privolzhsky Research Medical University,  
Urakov A.L., Doctor of Medical Sciences (Advanced Doctor), Professor,  
Izhevsk State Medical Academy**

## **GENE POLYMORPHISM AND INSULIN RESISTANCE IN METFORMIN USE IN PATIENTS WITH LONG-LASTING TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

**Abstract: introduction.** With the development of the availability of genetic research, a multiplex approach to determining the pharmacotherapy tactics has become possible, taking into account the individual characteristics of the patient. Nevertheless, the modern tactics of pharmacotherapy “to failure” has been adopted, which over time leads to the intensification of therapy. A personalized approach to the pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus by determining the genotype of endothelial synthase of nitric oxide will predict the effectiveness of metformin monotherapy in the debut of the disease and reduce the risk of decompensation and complications with long-term type 2 diabetes mellitus.

*The aim of the study* was to monitor the effectiveness of metformin pharmacotherapy for long-term type 2 DM, depending on the patient’s genotype.

*Materials and methods.* A single-center, randomized, prospective study of 200 patients referred for planned hospitalization. The single nucleotide polymorphism of the gene eNOS3, the level of glycated hemoglobin. Homeostatic model 2 (HOMA 2) was applied to evaluate insulin resistance in patients. In consistency with the results, patients were divided into three groups: with the CC, TC and TT genotype.

*Results and discussion.* Patients of the CC genotype group achieved and kept glycated hemoglobin below the target level in 80% of cases, when metformin was used at a dose of 1700 mg per day. No one of the patients, who representatives of the TC and TT genotypes reached the target values of glycated hemoglobin. Thus, the use of metformin as monotherapy to compensate for carbohydrate metabolism is not enough for TC and TT genotypes, and combination hypoglycemic pharmacotherapy, including insulin therapy, is required.

*Conclusion.* Identification of the presence of a particular eNOS3 gene allele provides the possibility of earlier prescribing appropriate drugs in an individual dose to reduce insulin resistance and likely limit the progression of diabetes mellitus, as well as increase the degree of compensation for carbohydrate metabolism.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, monotherapy, methformin, eNOS3 gene polymorphism, insulin resistance