

Возможные направления клинического применения знаний о генетике сахарного диабета 2-го типа

Т.Ю. Демидова, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

В.М. Плахотняя[✉], <https://orcid.org/0000-0003-3826-0935>, vplahotnyaya@gmail.com

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является полигенным заболеванием, для развития которого необходимо взаимодействие наследственной предрасположенности и факторов внешней среды. В большинстве случаев предрасположенность к развитию СД2 связана с наследованием определенных аллелей «здоровых» генов. На сегодняшний день описано более 100 полиморфных вариантов генов, повышающих риск развития СД2. Наиболее хорошо изученным является ряд генов, предрасполагающих к развитию β -клеточной дисфункции и инсулинорезистентности (ИР). Кроме того, предполагается участие в формировании генетической предрасположенности к развитию СД2 генов, влияющих на липидный обмен и пищевое поведение, а также генов, кодирующих некоторые цитокины. Данная статья посвящена обзору наиболее перспективных потенциальных направлений применения знаний о генетике СД2 в клинической практике для уточнения классификации и стратификации СД2 на подклассы, индивидуальной оценки риска развития СД2 и его осложнений, а также для прогнозирования эффективности назначаемой терапии. Прогностические модели риска развития СД2 на настоящий момент недостаточно точны для широкого применения в клинической практике, однако сейчас идет активная работа по повышению их точности и эффективности. В рамках настоящего обзора также затрагивается тема эндофенотипов метаболических заболеваний, которая предполагает наличие определенных патогенных общих звеньев патогенеза развития ИР, ожирения, СД2, сердечно-сосудистых заболеваний, неалкогольной жировой болезни печени и хронической болезни почек, в основе которых лежат определенные полиморфные варианты генов. Новейшие исследования в области генетики СД2 открывают множество новых возможностей персонализированного подхода к ведению этого заболевания.

Ключевые слова: генетика сахарного диабета, оценка генетического риска, классификация, эндофенотипы, фармакогенетика

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Плахотняя В.М. Возможные направления клинического применения знаний о генетике сахарного диабета 2-го типа. *Медицинский совет*. 2022;16(10):46–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-46-56>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possible clinical applications of knowledge about the genetics of type 2 diabetes

Tatiana Yu. Demidova, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

Viktoria M. Plakhotnyaya[✉], <https://orcid.org/0000-0003-3826-0935>, vplahotnyaya@gmail.com

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a polygenic disease that develops as a result of the interaction of hereditary predisposition and environmental factors. The predisposition to develop T2DM is associated with the inheritance of certain alleles of “healthy” genes. More than 100 polymorphic variants of genes that increase the risk of developing T2DM have already been described. Today, genes predisposing to the development of β -cell dysfunction and insulin resistance (IR) are the most well studied. In addition, genes that affect lipid metabolism and eating behavior and genes of some cytokines can participate in the formation of a genetic predisposition to the development of T2DM. Our article reviews the most promising potential areas of application of knowledge about the genetics of T2DM in clinical practice. The first direction is to specify the classification and stratification of T2DM into subclasses/clusters. The second one is an individual assessment of the risk of developing T2DM and its complications. Today, predictive models of the risk of developing type 2 diabetes are not accurate enough for widespread use in clinical practice, but now researchers are actively working to improve their accuracy and effectiveness. And finally, knowledge about the genetics of T2DM can help predict the effectiveness of glucose-lowering therapy. In this review, we also discuss the topic of metabolic disease endophenotypes. The concept of endophenotypes suggests the presence of certain pathogenic common links in the pathogenesis of IR, obesity, T2DM, cardiovascular diseases, non-alcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease, which are based on certain polymorphic gene variants. The results of research in the field of genetics of T2DM give us new possibilities for a personalized approach to the management of this complex disease.

Keywords: genetics of diabetes, genetic risk assessment, classification, endophenotypes, pharmacogenomics

For citation: Demidova T.Yu., Plakhotnyaya V.M. Possible clinical applications of knowledge about the genetics of type 2 diabetes. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(10):46–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-46-56>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) в отличие от, например, MODY-диабета, является полигенным, многофакторным заболеванием. Это означает, что причина заболевания лежит не в мутациях отдельных генов, а в наличии генетической предрасположенности, которая может быть реализована под действием факторов внешней среды. Генетическая предрасположенность к полигенным заболеваниям, в т. ч. к СД2, связана с наследованием определенных аллелей «здоровых» генов. Эти аллели называют этиологическими мутациями или вариантами. Этиологические варианты широко распространены в популяции, но при этом каждый из них сам по себе не приводит к развитию заболевания. Только наличие определенной комбинации предрасполагающих аллелей в генах, определяющих развитие данного заболевания, может приводить к физиологическим нарушениям, которые являются частью патогенеза развития определенного заболевания. Стоит отметить, что у генетически предрасположенных лиц полигенное заболевание развивается только вследствие взаимодействия между генетическими факторами и различными факторами внешней среды, поэтому СД2 можно назвать не только полигенным, но и многофакторным заболеванием [1]. Многофакторная природа СД2 была неоднократно продемонстрирована множеством исследований. Первые работы, посвященные молекулярно-генетическим механизмам СД2, выполнены на основе изучения неравновесности по сцеплению, несколько позже – в исследованиях «генов-кандидатов» [2]. Выявление полиморфных маркеров в генах-кандидатах, продукты которых вовлечены в патогенез СД2, позволили идентифицированы гены, ассоциированные с инсулинорезистентностью (ИР), ожирением, дисфункцией β-клеток и снижением инкретинового ответа [3]. Наибольший прогресс в определении генетических предпосылок развития СД2 был достигнут с появлением полногеномных исследований, в частности GWAS (Genome-Wide Association Study – полногеномный поиск ассоциаций). Этот метод позволяет обнаруживать сравнительно слабые ассоциации полиморфных маркеров генов с развитием определенного заболевания. Однако по данным полногеномных исследований генетическая предрасположенность к многофакторным заболеваниям не всегда объясняется распространенными полиморфизмами. Поэтому затем этиологические варианты уточняются в рамках дальнейших исследований по секвенированию интересующих участков генома, выявленных в ходе полногеномных исследований [3, 4].

ПОЛИМОРФНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СД2

На сегодняшний день описано более 100 общих генетических вариантов, повышающих риск развития СД2. Показано, что из полиморфных маркеров генов с выявленной ассоциацией с СД2 большинство относится к системе, связанной с β-клеточной функцией. Например, гены *ABCC8* (*rs757110*, *rs1799859*), *IGF2BP2* (*rs4402960*, *rs11705701*, *rs1470579*), *CDKAL1* (*rs7754840*, *rs10946398*), *KCNJ11* (*rs5219*, *rs5129*), *KCNQ1* (*rs2283228*, *rs2237895*, *rs2237897*, *rs2237892*, *rs231362*, *rs163184*), *SLC30A8* (*rs11924032*, *rs13266634*), *C2CD4A/B* (*rs10811661*, *rs7172432*, *rs1436955*), *WFS1* (*rs1801214*, *rs10010131*), *TCF7L2* (*rs7903146*, *rs12255372*, *rs12243326*), *GCK* (*rs4607517*) и некоторые другие [2, 3, 5, 6]. Также уже достаточно хорошо изучены генетические варианты, участвующие в формировании ИР – варианты генов *PPARG* (*rs18012824*, *rs1801282*, *rs1801284*), *IRS1* (*rs2943634*, *rs2943641*), *ADIPOQ* (*rs16861194*, *rs266729*, *rs2241766*, *rs1501299*, *rs17366743*, *rs17300539*), *ADIPOR2* (*rs11061971*, *rs16928751*), *PPARGC1A* (*rs8192678*), *FTO* (*rs8050136*, *rs9939609*, *rs17817449*, *rs1421085*, *rs11642841*) [2, 3, 5–8].

В связи с важной ролью хронического воспаления и нарушений ангиогенеза в развитии СД2 и его осложнений были также проведены исследования ассоциаций полиморфизмов генов различных цитокинов и факторов роста с СД2. По данным некоторых авторов носители определенных комбинаций аллельных вариантов генов *VEGF* и *IL1B*, *IL4*, *IL6*, *IL10* и *TNFA* могут иметь более высокий риск развития СД2. Также была показана ассоциация полиморфных локусов генов хемокинов *CCL20* (*rs6749704*) и *CCL5* (*rs2107538*) с СД2 [2, 9].

Некоторые полиморфизмы генов, ассоциированные с нарушениями липидного обмена, также рассматриваются некоторыми авторами, как гены-кандидаты СД2 – *LPL*, *FABP2* и *LRP 5* [2]. Кроме того, в зарубежных и отечественных работах была показана ассоциация полиморфных маркеров генов биотрансформации ксенобиотиков *GCLC* (*rs17883901*), *GPX2* (*rs4602346*), *GSTP1* (*rs1695*), *GSTT1* (полиморфизм типа I/D; *rs17856119*) и *NOS2* (*rs2297518*) с риском развития СД2. Механизм взаимосвязи полиморфных вариантов этих генов с СД2 предположительно связан с увеличением концентрации активных форм кислорода в плазме крови. А усиление окислительного стресса, в свою очередь, приводит к снижению активности и массы β-клеток, которые являются весьма уязвимыми из-за их крайне низких антиоксидантных возможностей [2, 3, 10]. Не менее интересной является ассоциация риска развития СД2 с полиморфными локусами генов *MC4R* (*rs17782313*) и *FTO* (*rs8050136*,

rs9939609, rs17817449, rs1421085, rs11642841), продукты которых влияют и на пищевое поведение [2, 3, 5].

С помощью полногеномных исследований также были выявлены полиморфные маркеры генов, ассоциированные с СД2, молекулярный механизм участия в патогенезе развития нарушений углеводного обмена пока до конца не изучен. Например, *ACHE, PLS1, TCERG1L, PCNXL2, PAPL, CR2, GALNTL4, LOC729013, LPIN2, RBM43, RND3, PEX5L, SRR, DUSP9, ZPLD1, TMEM45B, BARX2, KIF11, HUNK, SPRY2, SYN2, PPARG, CENTD2, NOTCH2, ADAM30, C2CD4B, NOTCH2, MAEA, ZFAND3, SLC30A8, ADCY5, GCC1, PAX4, TLE4/CHCHD9, GLIS3, PEPP, HMGA2, ADAMTS9* и некоторые другие [3].

Стоит отметить, что при проведении полногеномных исследований в европейских и азиатских популяциях были идентифицированы разные локусы, ассоциированные с СД2 [6]. Было установлено, что этнические и половые различия также влияют на распределение полиморфизмов и их ассоциацию с СД2 [7]. Открытие новых локусов восприимчивости к СД2 с помощью GWAS в различных этнических группах подчеркивает необходимость проведения большего количества полногеномных исследований с учетом этнического происхождения. Помимо европейского и азиатского населения, были проведены успешные исследования по выявлению новых локусов риска у индейцев пима и американцев мексиканского происхождения [6]. На настоящий момент также опубликованы данные крупных исследований по изучению распространенности различных полиморфных маркеров, ассоциированных с СД2 среди разных народов, проживающих на территории России [2, 3, 5, 11–17].

ВОЗМОЖНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЗНАНИЙ О ГЕНЕТИКЕ СД2

Разработки в области геномных технологий открывают новые пути персонализированной профилактики и лечения СД2. На сегодняшний день можно выделить несколько направлений, в которых может быть получена польза от применения данных молекулярно-генетических исследований:

- подробное изучение молекулярных механизмов патогенеза СД2 и оценка вклада в развитие заболевания генетической предрасположенности и факторов внешней среды;
- оценка индивидуального генетического риска развития СД2 и восприимчивости человека к неблагоприятным воздействиям образа жизни;
- стратификация СД2 на подклассы с целью прогнозирования особенностей течения и исходов заболевания, оценки риска развития осложнений и определения наиболее эффективных индивидуализированных стратегий лечения;
- прогнозирование сроков и интенсивность прогрессирования СД2 и его осложнений;
- прогнозирование ответа на конкретное лечение и оценка риска раннего развития потребности в инсулинотерапии у пациентов с СД2;
- использование при разработке и валидации новых лекарственных средств или потенциального использова-

ния уже существующих «non-label» лекарственных препаратов [18–20].

Ниже подробнее рассмотрено применение достижений в области изучения генетики СД2 для стратификации СД2 на подклассы, оценки риска развития СД2 и его осложнений, а также с целью прогнозирования эффективности назначаемой терапии.

СТРАТИФИКАЦИЯ СД2 НА ПОДКЛАССЫ

Хорошо известно о значительной гетерогенности фенотипов пациентов с СД2 и неоднородности риска развития у них осложнений, связанных с диабетом. Скорость прогрессирования заболевания варьируется от очень высокой до незначительной: у некоторых пациентов быстро развивается потребность в инсулине, тогда как другие имеют эффективный гликемический контроль и стабильное течение СД на протяжении десятилетий на монотерапии метформином. Кроме того, осложнения, связанные с гипергликемией, опосредованной СД2, также неоднородны. Эти данные свидетельствуют о том, что в рамках одного диагноза СД2 существует множество подгрупп лиц с различным клиническим течением заболевания, что побудило исследовать провести идентификацию этих пациентов на кластеры [19, 21].

В 2015 г. L. Li et al. выполнили одну из первых крупных попыток кластеризации пациентов с использованием клинических и лабораторных данных. С помощью методологии машинного обучения они проанализировали данные из электронных медицинских карт 11 210 представителей разных национальностей и выделили 3 подтипа пациентов с СД2 [22]. Основываясь на этой работе, E. Ahlqvist et al. исследовали когорту из 8 980 шведских пациентов, у которых впервые был диагностирован СД2. Для проведения кластерного анализа были выбраны следующие клинические характеристики: антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD), возраст на момент постановки диагноза СД2, индекс массы тела (ИМТ), уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и оценки гомеостатической модели функции β-клеток поджелудочной железы и ИР (индексы HOMA2-b и HOMA2-IR соответственно). После математической обработки данных было выделено 5 кластеров, которые отличались по прогнозу прогрессирования заболевания и риску развития осложнений [19, 23]. Этот метод показал высокую воспроизводимость и свою прогностическую ценность в последующих исследованиях в различных популяциях, включая европейские, американские, латиноамериканские, китайские когорты. Воспроизводимость и обобщенность подхода клинической ковариантной кластеризации была также продемонстрирована на когортах пациентов знаковых рандомизированных клинических исследований, например, ADOPT, RECORD, LEADER, DEVOTE, SUSTAIN-6 и ORIGIN [19, 24–29]. Интересно, что в оригинальной работе E. Ahlqvist et al. также было проведено молекулярно-генетическое исследование с целью выявления возможной генетической предрасположенности к тому или иному течению СД2.

В поддержку кластеризации генетические ассоциации в кластерах действительно отличались. По данным исследования ни один генетический вариант не был связан одновременно со всеми кластерами. Например, вариант гена *TCF7L2* (*rs7903146*) был ассоциирован с развитием тяжелого инсулинодефицитного диабета (SIDD), умеренного диабета, связанного с ожирением (MOD) и мягким возрастным диабетом (MARD), но не с тяжелым инсулинорезистентным диабетом (SIRD). Полиморфный маркер гена *TM6SF2* (*rs10401969*), ранее ассоциированный с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), был связан с SIRD, но не с MOD, что позволяет предположить, что SIRD характеризуется более нездоровым ожирением, чем MOD и это вероятно генетически детерминировано. С развитием тяжелого инсулинодефицитного диабета и мягкого возрастного диабета были ассоциированы однонуклеотидные полиморфизмы в генах *IGF2BP2* (*rs4402960*) и *CDKN2B* (*rs10811661*), продукты которых влияют в т. ч. на выживаемость бета-клеток поджелудочной железы. Также была выявлена ассоциация между полиморфным маркером гена *HHEX/IDE* (*rs1111875*) и развитием СД2 с признаками кластера SIDD, в то время как вариант гена *KCNJ11* (*rs5219*) был идентифицирован в группе пациентов с умеренным диабетом, связанным с ожирением [23].

Также недавно R. Wagner et al. применили методы кластеризации к продольной когорте пациентов без диабета со сложными клиническими переменными и выделили 6 кластеров: 3 из этих кластеров соответствовали группам очень низкого риска, низкого риска, и низкого риска, несмотря на наличие ожирения. Остальные 3 кластера определялись недостаточностью β -клеток (4 кластер), ИР и наличием НАЖБП (5 кластер – ИР/НАЖБП), висцеральным ожирением и нефропатией (6 кластер). Пациенты из кластеров 4 и 5 имели высокий риск СД2, тогда как пациенты из кластера 6 имели умеренный риск СД2, но при этом повышенный риск развития хронической болезни почек (ХБП) и смертности от всех причин. R. Wagner et al. также применили к исследуемой когорте пациентов шкалу генетического риска и обнаружили, что 2 кластера самого высокого риска развития СД2 по клиническим данным (с β -клеточной недостаточностью и ИР/НАЖБП) имели одновременно повышенный генетический риск, что подчеркивает вклад генетической предрасположенности в развитие заболевания [19, 30].

Несмотря на высокую воспроизводимость подходов кластеризации на основании клинических данных, они имеют свои недостатки. Во-первых, клинические данные не статичны и значительно зависят от окружающей среды. Например, после постановки диагноза СД2 и беседы с врачом пациент меняет свой образ жизни, масса его тела снижается, следовательно, ИМТ и индекс ИР у больного изменяются, и в дальнейшем он может быть определен уже в другой кластер. Также на сегодняшний день четко не описан перечень универсальных клинических переменных, которые должны быть включены в модель построения кластера, а переменные, выбранные для кластерного анализа, оказывают значительное

влияние на то, какие подгруппы в результате выделяются [19].

В связи с этим было предложено кластеризовать пациентов на основании результатов молекулярно-генетического исследования. Поскольку с помощью GWAS было определено значимое количество полиморфных маркеров, ассоциированных с СД2, эти генетические данные более стабильны, чем клинические показатели: они не меняются со временем и могут использоваться для оценки риска развития заболевания в любой момент жизни вне зависимости от изменения клинических признаков [19].

На сегодняшний день предложено 2 методики кластеризации пациентов по выявленным с помощью GWAS локусам – «жесткая» и «мягкая». При «жесткой» кластеризации каждый генетический вариант может принадлежать только к одному «кластеру» или группе клинических признаков. «Мягкая» кластеризация подразумевает, что каждый генетический вариант может принадлежать к более чем одному кластеру клинических фенотипов, что позволяет моделировать плейотропные эффекты генов/локусов. В рамках изучения полигенных, многофакторных заболеваний, таких как СД2, такая кластеризация кажется более целесообразной. Один человек может иметь, например, и генетические варианты, которые изменяют риск развития ожирения, и те локусы, которые влияют на секрецию инсулина. Оба этих фактора будут одновременно вносить вклад в риск развития СД2 [19, 31].

Разработка метода «мягкой» иерархической кластеризации принадлежит M.S. Udler et al. Используя 94 генетических варианта и 47 клинических признаков, связанных с СД2, исследователи идентифицировали и воспроизвели 5 частично перекрывающихся генетических кластеров (табл.). Первые 2 кластера были связаны с нарушением процессинга/секреции инсулина, у пациентов этих групп были идентифицированы гены, связанные с β -клеточной дисфункцией. Остальные 3 кластера были связаны с тканеспецифической реакцией на действие инсулина. Кластер 3 (кластер «ожирение») определялся увеличением окружности талии (ОТ), повышенным ИМТ, накоплением жировой массы тела и повышением уровня инсулина натощак, что позволяет предположить, что этот кластер представляет собой классический СД2, опосредованный ожирением. Кластер 4 (кластер «липидистрофия») характеризовался повышенной ИР, высокими уровнями триглицеридов (ТГ) и увеличением соотношения ОТ к окружности бедер (только у женщин) с сопутствующим снижением ИМТ, что позволяет предположить значительный вклад висцерального жира как в развитие ИР, так и в СД2. Кластер 5 (кластер «НАЖБП/липиды») был связан со снижением уровня ТГ в сыворотке, но с повышенным риском развития НАЖБП, что предполагает роль нарушений печеночного метаболизма в риске развития СД2. Примечательно, что эти 5 генетических кластеров в значительной степени были похожи на ранее идентифицированные клинические кластеры [19, 32, 33].

A. Mahajan et al. в своей работе также использовали методы «мягкой» кластеризации и кроме 5 генетических

● **Таблица.** Сравнение подгрупп СД 2 типа, идентифицированных с помощью кластеризации на основании клинических признаков и с методами генетической кластеризации (адаптировано из [19])

● **Table.** Comparison of type 2 DM subgroups identified by clinical feature-based clustering and by genetic clustering methods (adapted from [19])

Возможный патогенетический дефект	Кластеризация на основании клинических характеристик (E. Ahlqvist et al.)			Генетическая кластеризация (M.S. Udler et al., A. Mahajan et al.)			
	Кластер	Характеристика	Исходы	Кластер	Характеристика	Исходы	Примеры генов
Дисфункция β-клеток	SAID	GADA+ ↓ инсулин	↑ инсулинодефицит	β-клетка	↑ проинсулин ↓ инсулин	↑ ИБС ↑ инсульт	<i>HNF1A, SLC30A8</i>
	SIDD	↓ инсулин	↑ ренинопатия ↑ потребность в инсулинотерапии	проинсулин	↓ проинсулин ↓ инсулин	–	<i>KCNJ11</i>
Смешанный тип (дисфункция β-клеток + ИР)	–	–	–	смешанный	↓ проинсулин ↓ инсулин ↑ HOMA2-IR	–	<i>PAM, RREB1</i>
ИР	SIRD	↑ HOMA2-IR ↑ HOMA2-b ↑ ИМТ	↑ ХБП ↑ НАЖБП	липидистрофия	↓ ИМТ ↑ ТГ ↑ инсулин	↑ ИБС ↑ ХБП ↑ АГ	<i>KLF14, FAM13A</i>
				НАЖБП/липиды	↓ ТГ	↓ ХБП	<i>TM6SF2, GCKR</i>
	MOD	↑ ИМТ умеренный СД	–	ожирение	↑ ИМТ ↑ инсулин	–	<i>FTO/IRX, MCR4</i>
?	MARD	↑ возраст нормальный ИМТ, стабильное течение СД	–	–	–	–	–

SAID – Severe autoimmune diabetes mellitus (тяжелый аутоиммунный диабет); SIDD – Severe insulin-deficient diabetes mellitus (тяжелый диабет с инсулинодефицитом); SIRD – Severe insulin-resistant diabetes mellitus (тяжелый диабет с инсулинорезистентностью); MOD – Mild obesity-related diabetes mellitus (умеренный диабет, связанный с ожирением); MARD – Mild age-related diabetes mellitus (мягкий возрастной диабет); GADA – антитела к глутаматдекарбоксилазе (HOMA2-IR, HOMA2-b); ТГ – триглицериды; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия

кластеров идентифицировали еще один дополнительный кластер, соответствующий «смешанной» картине с аспектами как нарушения секреции инсулина, так и наличия ИР [19, 32, 34].

Применение метода «мягкой» кластеризации к независимым когортам показало, что 1/3 участников находились в 10% самых высоких генетических рисков для одного кластера. При сравнении средних характеристик этих лиц с наивысшим генетическим риском M.S. Udler et al. обнаружили характерные клинические профили, определяющие каждый генетический кластер. Например, у лиц, относящихся к группе с самым высоким генетическим риском для кластера «ожирение», были значительно более высокие значения ИМТ, жировой массы тела и ОТ. Напротив, у лиц с наивысшим генетическим риском для кластера «липидистрофии» были значительно более низкие уровни ИМТ, жировой массы тела и ЛПВП. Эти результаты позволяют предполагать, что каждый генетический кластер представляет определенную патофизиологию, через которую на риск развития СД2 влияют промежуточные клинические фенотипы [19, 33].

Таким образом, с помощью кластеризации генетических локусов СД2 было выделено по крайней мере 5 групп, представляющих механизмы заболевания, которые могут помочь объяснить гетерогенность СД2, но для определения их клинической применимости необходимы дальнейшие исследования. Вероятно, в скором времени

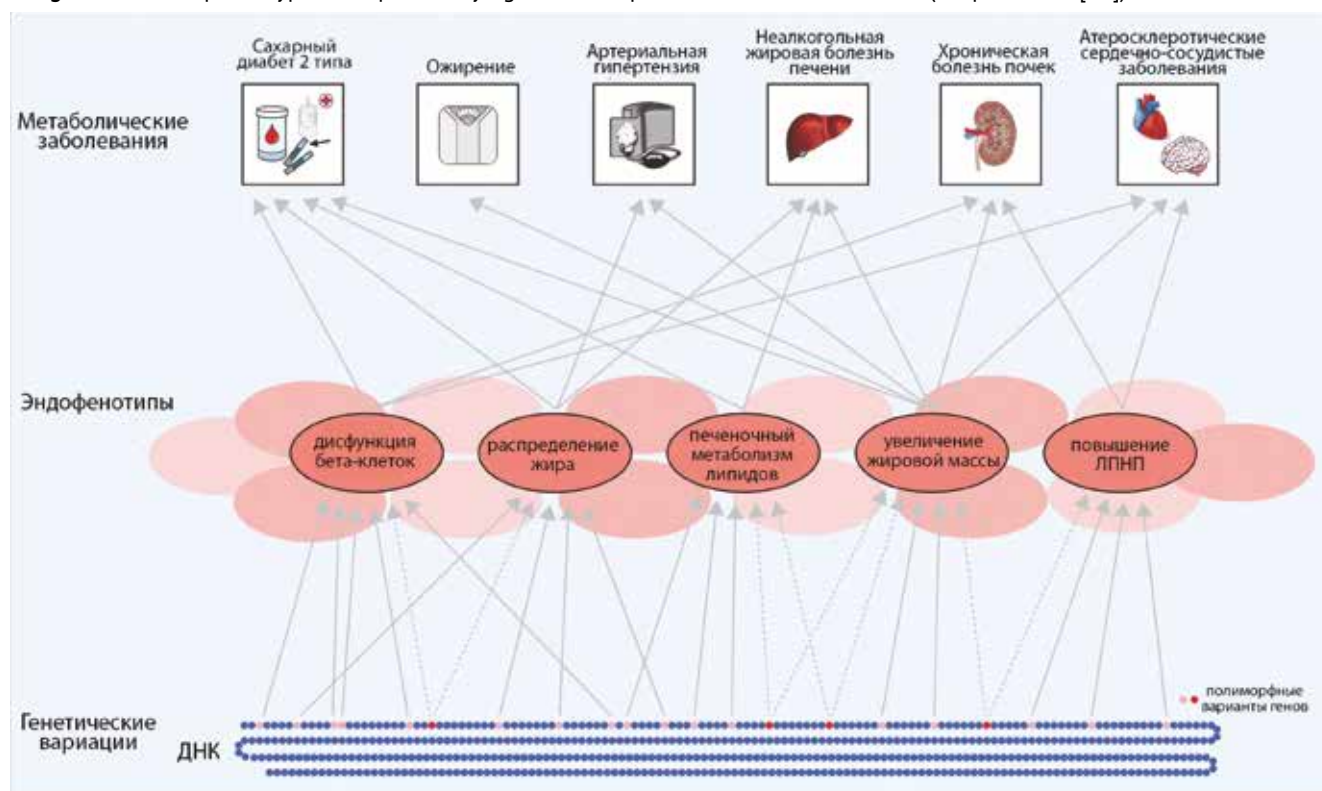
будут разработаны новые подходы, объединяющие клинические и генетические характеристики в единую модель, а также, возможно, учитывающие влияние факторов окружающей среды, например, пищевые привычки и уровень физической активности. Очевидно, что включение генетики в схемы классификации СД2 потребует дополнительных исследований, но сможет потенциально улучшить понимание и лечение СД2 как отдельного заболевания, так и как части интегрированной сети метаболических заболеваний [35].

КОНЦЕПЦИЯ ЭНДОФЕНОТИПОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Определенные патологические пути, относящиеся к какому-либо кластеру и ведущие к повышенному риску СД2, также могут влиять на риск развития других заболеваний, таких как ожирение, НАЖБП, артериальная гипертензия, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и ХБП. Некоторые авторы предлагают использовать термин «эндофенотипы» для обозначений этих общих патологических процессов, которые лежат в основе известных нам метаболических заболеваний и имеют в своей основе определенный набор генетических вариаций (*рис.*) [35].

Понимание молекулярной основы общего риска метаболических заболеваний подчеркивает тесную взаи-

- **Рисунок.** Концепция эндофенотипов, лежащих в основе развития метаболических заболеваний (адаптировано из [35])
- **Figure.** The endophenotype concept underlying the development of metabolic diseases (adapted from [35])



мосьвязь между этими болезнями и может помочь улучшить скрининг этих болезней среди здоровых людей и проведение профилактических мер для уменьшения риска развития осложнений среди людей с СД2.

ОЦЕНКА ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ СД2

Одним из наиболее важных клинических применений генетической информации является прогнозирование риска развития СД2 у пациентов еще не имеющих нарушений углеводного обмена. Это позволит облегчить ранние интервенционные стратегии для предотвращения или отсрочки начала болезни. В недавних исследованиях были построены модели оценки генетического риска путем суммирования многочисленных независимо унаследованных полигенных вариантов СД2 для оценки прогностической способности на основе текущей генетической информации [6]. На практике генетическая информация может позволить клиницистам предсказать индивидуальный риск развития болезни.

В последние годы рядом исследовательских групп было предложено несколько концепций оценки генетического риска:

- раздельная оценка риска (pPRS) для выявления пациентов с высоким риском СД2 посредством определения промежуточного пути (например, дефицита инсулина) для раннего вмешательства;
- ограниченная оценка полигенного риска (rPRS), основанная на изучении полигенных вариантов в генах-кандидатах;
- глобальная оценка полигенного риска (gPRS) [19, 34].

Ранние попытки объединения аллелей риска СД2 с использованием хорошо известных генов-кандидатов имели ограниченную прогностическую пользу. После появления GWAS и создания новых моделей rPRS для предикции СД2 их прогностическая польза повысилась, однако она все же не превосходила модели, основанные на оценке клинических параметров [19]. Например, в исследовании P.J. Talmud et al. было показано, что предсказательные модели, основанные на учете фенотипических признаков пациента (Кембриджская шкала оценки риска диабета и Фрамингемская шкала оценки риска СД2), дают более точный прогноз в отношении развития СД2 в течение 10 лет, чем генетический счет по 20 полиморфизмам, ассоциированным с СД2. Добавление оценки генетического риска к моделям риска, основанных на фенотипировании, способствовало небольшому улучшению точности оценки риска развития СД2. Таким образом, одним из направлений улучшения предсказательных моделей риска СД2 может быть введение генетического компонента в уже существующие прогностические шкалы или разработка новых, учитывающих клинические и генетические особенности пациентов [7, 36].

Признавая ограниченную прогностическую ценность rPRS для оценки риска развития полигенного заболевания, исследователи предложили другой подход с использованием полигенных вариантов всего генома, а не нескольких десятков вариантов (как в rPRS) для построения модели gPRS [19]. По данным A.V. Khera et al. те 5% пациентов, которые после проведения gPRS были отнесены в группу высокого риска СД2, имели 2,75-кратное увели-

чение риска развития СД2 по сравнению с остальными 95% пациентов, включенных в исследование [37]. Используя обновленный GWAS для СД2, проведенный почти у 1 млн чел., A. Mahajan et al. создали аналогичную модель gPRS и применили его к данным всего Биобанка Великобритании. По результатам этого исследования риск развития СД2 у тех, кто был отнесен в группу высокого риска СД2 (верхние 2,5%), был увеличен в 3,4 раза по сравнению с теми, кто имел средний (50%) риск [34]. В последующей работе M. Vujkovic et al. использовали gPRS, разработанную A. Mahajan et al. в когорте пациентов, включенных в многопрофильную программу “Million Veteran Program”, и обнаружили, что у лиц, относящихся к группе самого высокого риска СД2, вероятность микрососудистых осложнений (ХБП, диабетическая нейропатия, диабетическая ретинопатия) был значительно выше, чем у остальных пациентов [38].

Недавно в дополнение к моделям rPRS и gPRS ряд исследовательских групп предложили использовать pPRS. При использовании этой модели оценки риска развития полигенного заболевания исследователя интересует не конечный фенотип СД2, а скорее различные промежуточные фенотипы, отражающие различные звенья патогенеза СД2. Например, наличие ожирения или липодистрофии, выявление дефицита инсулина или ИР, развитие НАЖБП и дислипидемии. Концептуально каждый промежуточный фенотип можно визуализировать как основной цвет. Вычисляя pPRS для каждого промежуточного фенотипа, можно определить генетический риск СД2 через известные генетические кластеры/патологические пути. Затем эти риски/«цвета» можно комбинировать, а индивидуальный риск СД2 объединять с визуализацией различных вкладов отдельных путей. Такая цветовая дифференциация облегчает интерпретацию данных генетического тестирования и может использоваться для работы с пациентами. Для пациентов с очень высоким риском определенного промежуточного фенотипа/патологического пути клиницисты могут попытаться подобрать терапевтическую стратегию, направленную на профилактику или лечение этих нарушений с целью предотвращения развития СД2 [19].

К сожалению, на сегодняшний день клиническое использование различных полигенных оценок риска СД2 ограничено. В исследовании J.H. Li et al. было показано, что у лиц с более высоким генетическим риском rPRS наблюдалось большее снижение HbA1c через год наблюдения в ответ на терапию препаратами сульфонилмочевины, а не на лечение метформином [39]. G. Jiang et al. в своей работе продемонстрировали, что каждое увеличение стандартного отклонения в их модели rPRS повышало риск развития потребности в инсулинотерапии у пациента с СД2 на 7% [40]. В свою очередь, R. Wagner et al., используя gPRS для СД2, выявили, что усиление стеатоза поджелудочной железы нарушает функцию бета-клеток со снижением секреции инсулина только у лиц с высоким генетическим риском СД2 [41]. В недавней работе S. Srinivasan et al. оценка генетического риска с использованием pPRS для липодистрофии показала, что

несмотря на более низкий ИМТ и окружность талии, пациенты с более высоким риском промежуточного фенотипа с липодистрофией имели значительно более выраженную ИР и более высокие уровни липопротеинов низкой плотности, что предрасполагало к повышению риска сердечно-сосудистых событий в этой подгруппе пациентов [42]. Таким образом, на сегодняшний день имеется мало информации о клинической пользе использования моделей оценки полигенного риска в реальной практике. И необходимо проведение дальнейших научно-исследовательских работ для выяснения взаимосвязи между различными моделями PRS и прогнозированием/стратификацией риска развития СД2 и его осложнений в клиническом контексте [19].

Некоторые авторы утверждают, что модели генетического прогнозирования могут быть улучшены за счет выявления низкочастотных и редких генетических вариантов и изучения полиморфных маркеров риска СД2 в популяциях неевропейского происхождения. Также необходимо проведение исследований, направленных на увеличение знаний о структурных особенностях эпигенетических изменений в генах, поскольку эпигенетические факторы (метилование ДНК, модификация гистонов) могут опосредовать влияние воздействия окружающей среды на риск развития СД2 [33, 43]. Перспективным направлением также может стать разработка статистических методов оценки взаимодействий ген-ген и ген-среда [44].

АЛЬТЕРНАТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ОЦЕНКИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА СД2

Альтернативным клиническим направлением может быть использование генетической информации в качестве инструмента мотивации пациентов для модификации образа жизни с целью изменения повышенного риска развития СД2. Хорошо известно, что активные действия по изменению образа жизни способствуют риску развития СД2, в т. ч. у людей с ранними нарушениями углеводного обмена. По данным некоторых исследований изменение образа жизни снижает риск развития СД2 даже у лиц с наличием генетических вариантов, ассоциированных с высоким риском развития СД2. Так, например, в исследовании DPP (The Diabetes Prevention Program) гомозиготные носители аллеля Т полиморфного маркера *rs7903146* в гене *TCF7L2* были рандомизированы случайным образом в группу плацебо или в группу активного изменения образа жизни. Было показано, что пациенты из группы плацебо имели на 80% более высокий риск развития СД2, чем пациенты из группы вмешательства по модификации образа жизни, т. е. пациенты из группы вмешательства не имели повышенного риска, несмотря на наличие генотипа риска, что указывает на то, что изменение образа жизни может преобладать над генетическим риском, связанным с полигенным вариантом гена *TCF7L2* [45, 46].

Недавно были опубликованы результаты исследования R.W. Grant et al., которые изучили, как знание о гене-

тическом риске заболевания может влиять на мотивацию человека к изменению образа жизни. По данным опроса пациентов ($n = 211$) о том, как они отреагируют на результаты генетического исследования, содержащем информацию о повышенном генетическом риске развития СД2, 71% респондентов указали, что эта информация будет мотивировать их к изменению образа жизни. Таким образом, генетическая информация может оказаться полезной в убеждении пациента изменить свое поведение и помочь повлиять на модифицируемые факторы риска СД2 для предотвращения реализации генетической предрасположенности [47]. Однако необходимы дальнейшие исследования с участием большего числа анкетированных лиц и проведение проспективных исследований, чтобы подтвердить это предположение.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ С УЧЕТОМ ОЦЕНКИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАЦИЙ ГЕНОВ

Проведение молекулярно-генетических исследований пациентов с уже диагностированным СД2 также может быть полезным, например, с целью прогнозирования индивидуального ответа на лечение. Генетическая информация может использоваться для определения подгрупп, которые имеют похожие ответы на различные доступные профилактические и терапевтические методы лечения для разработки персонализированных схем лечения пациентов с СД2 [18].

Известно, что эффективность сахароснижающей терапии может значительно отличаться даже у 2 фенотипически похожих пациентов. Эта индивидуальная вариабельность может быть отнесена к определенным полиморфизмам генов, участвующих в метаболизме, транспортировке и терапевтических механизмах пероральных противодиабетических препаратов [6]. Так, в исследовании GoDART (Genetics of Diabetes Audit and Research in Tayside) в генетических ветвях исследований UKPDS (The UK Prospective Diabetes Study) и DPP (Diabetes Prevention Program) было продемонстрировано снижение эффективности пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) у носителей определенных аллелей генов, вовлеченных в процесс фармакокинетики и фармакогеномики лекарственных средств [7].

На сегодняшний день вопрос о влиянии генетики на эффективность и переносимость сахароснижающей терапии достаточно хорошо изучен в отношении наиболее изученных и широко применяемых в течение многих лет ПССП – метформина и препаратов сульфонилмочевин (ПСМ). Известно, что метформин (препарат первой линии лечения СД2), к сожалению, имеет высокую вариабельность эффективности у разных пациентов, и для достижения оптимального гликемического контроля его часто необходимо дополнять другими сахароснижающими препаратами. Согласно опубликованным на настоящий момент исследованиям, полиморфные варианты генов *SLC22A1*, *SLC22A2*, *SLC47A1*, *SLC47A2* и *ATM* могут оказывать влияние на эффективность метформина. Так, полиморфные маркеры гена *SLT22A1* (*rs12208357*,

rs34130495, *rs34059508*, *rs72552763*, *rs622342*) были ассоциированы со снижением эффективности гипогликемического эффекта метформина, а также с увеличением его почечного клиренса. Интересно, что обнаруженный в исследовании DPP полиморфный вариант гена *SLC22A1* (*rs683369*) был связан со снижением риска заболеваемости диабетом на 31% у участников, принимавших метформин, по сравнению с таковым у лиц, получавших плацебо. А при исследовании полиморфизма генов семейства MATE (multidrug and toxin extrusion) MATE1 (ген *SLC47A1*) и MATE2 (*SLC47A2*), осуществляющих трансмембранный перенос молекул метформина из клеток почечного эпителия в просвет почечных канальцев, было выявлено, что варианты гена *SLC47A1* (*rs2289669* и *rs8065082*) были ассоциированы с усилением терапевтического эффекта метформина. В финском исследовании DPP также было обнаружено уменьшение числа случаев трансформации нарушенной толерантности к глюкозе в СД2 у лиц с ожирением при носительстве минорного аллеля однонуклеотидного полиморфизма *rs8065082* C>T гена *SLC47A1* [6, 7, 18]. Таким образом, генетические варианты, связанные с ответом на метформин, могут быть использованы для прогнозирования эффективности лечения им у пациентов с СД2, в т. ч. уже в дебюте заболевания, а также у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена.

На фармакокинетику и/или фармакодинамику ПСМ оказывают влияние определенные полиморфные варианты нескольких локусов генов, таких как *KCNJ11*, *ABCC8*, *IRIS1*, *TCF7L2*, *KCNQ1*, *CDKAL1* и *CAPN10*. Так, носительство однонуклеотидного полиморфизма гена *TCF7L2* (*rs7903146*) в исследованиях было предиктором менее эффективного ответа на прием ПСМ. Аллели риска развития СД2 генов *ABCC8* и *KCNJ11*, наоборот, ассоциируются с более сильным терапевтическим ответом. Напомним, что ПСМ оказывают свое действие через связывание с субъединицей SUR1, кодируемой *ABCC8*, что способствует закрытию АТФ-чувствительных калиевых каналов, деполяризации мембраны с последующим увеличением притока кальция внутрь бета-клеток поджелудочной железы и повышением секреции инсулина. Другая субъединица АТФ-чувствительных калиевых каналов – Kir6.2 – кодируется геном *KCNJ11*, который расположен в непосредственной близости от *ABCC8* на хромосоме 11. Изучение полиморфизма этих генов обнаружило общий гаплотип E23K в *KCNJ11* и S1369A в *ABCC8*, который по данным некоторых исследований был ассоциирован с СД2. Данный гаплотип менее чувствителен к действию ПСМ, что также следует учитывать при выборе сахароснижающей терапии. Со снижением эффективности ПСМ также ассоциировано носительство определенных полиморфных вариантов генов *IRS-1* и *NOS1AP* [6, 7, 18, 48].

Помимо влияния генетических вариантов на гены-мишени, существует влияние вариабельности ферментов, ответственных за метаболизм ПСМ, что также может изменять их эффективность и риск развития нежелательных явлений на фоне терапии. ПСМ метаболизируются в печени системой цитохрома P450 (изоэнзим 2C9), который

кодируется геном *CYP2C9*, имеющим главный аллель *CYP2C9*1* и 2 минорных варианта Arg144Cys (*CYP2C9*2*) и Ile359Leu (*CYP2C9*3*). В исследовании GoDARTS было показано, что носители минорных вариантов гена *CYP2C9* имели более выраженное снижение уровня гликированного гемоглобина по сравнению с гомозиготными носителями главного аллеля *CYP2C9*1*. Носители минорных однонуклеотидных полиморфизмов гена *CYP2C9* в 3,4 раза чаще достигали целевого уровня HbA1c <7%. Данная ассоциативная связь подтверждена при генетическом анализе базы данных Роттердамского исследования и Dutch DCS West Friesland Study, включавшем пациентов амбулаторного звена. Важно отметить, что полиморфизмы *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* связаны с увеличенным уровнем сульфонилмочевины в сыворотке крови, что обуславливает повышенный риск гипогликемии у носителей минорных вариантов этого гена. В связи с этим при обнаружении у пациента носительства полиморфных вариантов гена *CYP2C9*2* (*I359L*) и *CYP2C9*3* (*R114C*) ПСМ должны назначаться ему с осторожностью и в меньшей дозировке [6, 7, 18, 48].

К настоящему времени хорошо изучено влияние различных генетических вариантов на эффективность и переносимость тиазолидиндионов (ТЗД). Было показано, что в основном эффективность действия глитазонов генетически опосредована полиморфизмом гена *PPAR γ* . По данным исследований хорошо изученный полиморфный вариант Pro12Ala в *PPAR γ* был ассоциирован со снижением уровня глюкозы в крови натощак и HbA1c в ответ на прием росиглитазона. Кроме того, было показано, что на эффективность терапии ТЗД влияет носительство определенных полиморфизмов генов *CYP2C8*, *SLCO1B1*, *TCF7L2*, *CYP3A4*, *IGF2BP2*, *SLC30A8*, *KCNQ1*, *KCNJ11*, *NAMPT*, *UCP2*, *MDR1*, *NeuroD1* и *Pax4*. Недавние исследования также сообщили о нескольких локусах, участвующих в фармакогенетике тиазолидиндионов, включая *PGC-1 α* , резистин, адипонектин, лептин, TNF-альфа и *CYP2C8*. Было продемонстрировано, что носительство аллеля A1196G (*CYP2C8*3*) в гене, кодирующим цитохром P450C8, ассоциируется с более низким уровнем ТЗД в плазме крови, вследствие чего отмечается более слабый терапевтический ответ, но при этом ассоциированный с меньшим риском развития отеков в процессе терапии. Говоря о нежелательных явлениях при приеме ТЗД, стоит упомянуть, что их широкое использование ограничивает риск задержки жидкости в организме и ухудшения сердечной недостаточности. Недавно были идентифицированы генетические варианты, которые предрасполагают к развитию этих побочных эффектов. Так, аллель T rs296766 гена

AQP2 (аквапорин 2) и аллель G rs12904216 гена *SLC12A1* (переносчик натрия/калия/хлорида) связаны с высоким риском развития отеков у пациентов, принимающих глитазоны [6, 7, 18, 46, 48].

О фармакогенетике инновационных сахароснижающих препаратов сегодня имеются лишь ограниченные данные. Однако в этой области уже ведутся активные исследования, и к настоящему времени опубликованы результаты нескольких из них. Так, в исследовании L. Hart et al. было установлено, что однонуклеотидный полиморфизм rs7202877 гена *CTRB1/2*, определяющий действие химотрипсина, ассоциируется с абсолютным снижением HbA1c на $0,51 \pm 0,16\%$ при приеме ингибиторов ДПП-4 у гомозигот по минорному аллелю G и отсутствием такого эффекта при введении агонистов ГПП-1. Кроме того, недавно было выявлено, что при носительстве аллеля A локуса rs10423928 гена *GLP1R*, кодирующего рецептор ГПП-1, отмечается статистически значимое снижение секреции инсулина и инкретинового эффекта от проводимой терапии [7, 48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытия в области генетики СД2 способствуют появлению новых возможностей персонализированного подхода к ведению этого непростого заболевания. Одним из перспективных направлений является применение результатов полногеномных исследований для уточнения этиологии и патологических метаболических путей, лежащих в основе развития СД2. Кроме того, генетическое тестирование может быть использовано для разделения пациентов с СД2 на специфические кластеры и/или эндотипы. Это может улучшить понимание патогенеза данного заболевания и позволяет разработать персонализированные превентивные меры, направленные на снижение риска реализации генетической предрасположенности к СД2, влияя на определенные «критические» патологические пути. Большие надежды также возлагаются на улучшение точности прогностических моделей риска развития метаболических нарушений с использованием генетической оценки риска. Достижения в области фармакогеномики позволят клиницистам подбирать персонализированные схемы медикаментозной терапии с целью увеличения ее эффективности и снижения риска развития нежелательных явлений. 

Поступила / Received 28.12.2021
Поступила после рецензирования / Revised 22.01.2022
Принята в печать / Accepted 05.02.2022

Список литературы / References

- Носиков В.В. Рекомендации по оформлению статей по молекулярной генетике. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2007;2(4):3–5. <https://doi.org/10.14341/ket2007343-5>.
Nosikov V.V. Recommendations for the design of articles on molecular genetics. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2007;3(4):3–5. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket2007343-5>.
- Авзалетдинова Д.Ш., Моругова Т.В., Шарипова Л.Ф., Кочетова О.В. Ассоциация полиморфных локусов предрасположенности к сахарному диабету 2 типа в различных этнических группах Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):262–272. <https://doi.org/10.14341/DM12531>.
- Avzaletdinova D.S., Morugova T.V., Sharipova L.F., Kochetova O.V. Association of polymorphic loci of susceptibility to diabetes mellitus type 2 in various ethnic groups of the Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):262–272. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12531>.
- Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. Генетические основы сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2013;16(4):11–16. <https://doi.org/10.14341/DM2013411-16>.
Bondar I.A., Shabelnikova O.Yu. Genetic framework of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2013;16(4):11–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2013411-16>.

4. Oliynyk R.T. Future preventive gene therapy of polygenic diseases from a population genetics perspective. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):5013. <https://doi.org/10.3390/ijms20205013>.
5. Вахромеева К.А., Суплотова Л.А., Носиков В.В. Полиморфные генетические маркеры сахарного диабета 2 типа в русской популяции. *Проблемы эндокринологии.* 2016;62(5):10–11. <https://doi.org/10.14341/probl201662510-11>. Vakhromeeva K.A., Suplotova L.A., Nosikov V.V. Genetic markers of type 2 diabetes in Russian population. *Problemy Endokrinologii.* 2016;62(5):10–11. <https://doi.org/10.14341/probl201662510-11>.
6. Sun X., Yu W., Hu C. Genetics of type 2 diabetes: insights into the pathogenesis and its clinical application. *Biomed Res Int.* 2014;2014:926715. <https://doi.org/10.1155/2014/926715>.
7. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Ахмедова З.Г. Клинические аспекты генетики, нутригенетики и фармакогенетики сахарного диабета 2-го типа. *Терапевтический архив.* 2015;(8):124–131. <https://doi.org/10.17116/terarkh2015878124-131>. Ametov A.S., Kamyнина L.L., Akhmedova Z.G. Type 2 diabetes mellitus: Clinical aspects of genetics, nutrigenetics, and pharmacogenetics. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2015;(8):124–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2015878124-131>.
8. Billings L.K., Florez J.C. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1212:59–77. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05838.x>.
9. Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Климонтов В.В., Королев М.А., Фазуллина О.Н. и др. Ассоциации вариантов гена фактора роста сосуда эндотелия (VEGF) и генов цитокинов (IL-1B, IL-4, IL-6, IL-10, TNFA) с сахарным диабетом 2 типа у женщин. *Сахарный диабет.* 2012;15(3):4–10. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6079>. Konenkov V.I., Shevchenko A.V., Prokofev V.F., Klimontov V.V., Korolev M.A., Fazullina O.N. et al. Associations of vascular endothelial growth factor (VEGF) gene and cytokine (IL-1B, IL-4, IL-6, IL-10, TNFA) genes combinations with type 2 diabetes mellitus in women. *Diabetes Mellitus.* 2012;15(3):4–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6079>.
10. Gusti A.M.T., Qusti S.Y., Bahijri S.M., Toraih E.A., Bokhari S., Attallah S.M. et al. Glutathione S-Transferase (*GSTT1 rs17856199*) and Nitric Oxide Synthase (*NOS2 rs2297518*) Genotype Combination as Potential Oxidative Stress-Related Molecular Markers for Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;14:1385–1403. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S300525>.
11. Осокина И.В., Платонов Ф.А. Изучение генетической предрасположенности к сахарному диабету 2 типа в якутской популяции. *Евразийский союз ученых.* 2018;4(49):53–57. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35033816>. Osokina I.V., Platonov F.A. Study of genetic susceptibility to type 2 diabetes mellitus in the Yakut population. *Evrasiyskiy Soyuz Uchenykh.* 2018;4(49):53–57. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35033816>.
12. Бондарь И.А., Филипенко М.Л., Шабельникова О.Ю., Соколова Е.А. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 и rs1801282 гена PPARG (Pro12Ala) с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области. *Сахарный диабет.* 2013;16(4):17–22. <https://doi.org/10.14341/DM2013417-22>. Bondar I.A., Filipenko M.L., Shabelnikova O.Yu., Sokolova E.A. Rs7903146 variant of TCF7L2 gene and rs1801282 variant of PPARG2 gene (Pro12Ala) are associated with type 2 diabetes mellitus in Novosibirsk population. *Diabetes Mellitus.* 2013;16(4):17–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2013417-22>.
13. Авзалетдинова Д.Ш., Шарипова Л.Ф., Кочетова О.В., Моргуева Т.В., Эрдман В.В., Сомова Р.Ш., Мустафина О.Е. Анализ ассоциаций полиморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 с сахарным диабетом 2 типа в татарской этнической группе, проживающей в Башкортостане. *Сахарный диабет.* 2016;19(2):119–124. <https://doi.org/10.14341/DM2004138-45>. Avzaletdinova D.S., Sharipova L.F., Kochetova O.V., Morugova T.V., Erdman V.V., Somova R.S., Mustafina O.E. The association of TCF7L2 rs7903146 polymorphism with type 2 diabetes mellitus among Tatars of Bashkortostan. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):119–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2004138-45>.
14. Валеева Ф.В., Киселева Т.А., Хасанова К.Б., Ахметов И.И., Валеева Е.В., Набиуллина Р.М. Анализ ассоциаций полиморфных маркеров гена TCF7L2 с сахарным диабетом 2-го типа у жителей Республики Татарстан. *Медицинский альманах.* 2017;6(51):126–129. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30548061>. Valeeva F.V., Kiseleva T.A., Khasanova K.B., Akhmetov I.I., Valeeva E.V., Nabiullina R.M. Analysis of associations of polymorphous markers of TCF7L2 gene with diabetes mellitus of the 2nd type in the case of residents of Republic of Tatarstan. *Medical Almanac.* 2017;6(51):126–129. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30548061>.
15. Назарова А.М., Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Пилипенко В.В., Алексеева Р.И., Сорокина Е.Ю. Изучение полиморфного маркера rs266729 гена ADIPOQ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в российской популяции. *Вопросы диетологии.* 2018;8(3):11–17. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36709732>. Nazarova A.M., Sharafetdinov Kh.Kh., Plotnikova O.A., Pilipenko V.V., Alekseeva R.I., Sorokina E.Yu. A study of the rs266729 polymorphic marker of the ADIPOQ gene in patients with type 2 diabetes mellitus in Russian population. *Nutrition.* 2018;8(3):11–17. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36709732>.
16. Авзалетдинова Д.Ш., Шарипова Л.Ф., Кочетова О.В., Мустафина О.Е. Ассоциация аллелей гена адипонектина с сахарным диабетом 2-го типа у жителей Башкортостана. *Проблемы эндокринологии.* 2019;65(1):31–38. <https://doi.org/10.14341/probl9426>. Avzaletdinova D.S., Sharipova L.F., Kochetova O.V., Morugova T.V., Mustafina O.E. Association of adiponectin gene alleles with type 2 diabetes mellitus in residents of Bashkortostan. *Problemy Endokrinologii.* 2019;65(1):31–38. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.14341/probl9426>.
17. Kochetova O.V., Avzaletdinova D.S., Morugova T.V., Mustafina O.E. Chemokine Gene Polymorphisms Association with Increased Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Tatar Ethnic Group, Russia. *Mol Biol Rep.* 2019;46(1):887–896. <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4544-6>.
18. Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. Молекулярно-генетические особенности развития сахарного диабета и возможности персонализации терапии. *Сахарный диабет.* 2020;23(5):467–474. <https://doi.org/10.14341/DM12486>. Demidova T.Yu., Zenina S.G. Molecular genetic features of the diabetes mellitus development and the possibility of precision therapy. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(5):467–474. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12486>.
19. Kim D.S., Gloyne A.L., Knowles J.W. Genetics of Type 2 Diabetes: Opportunities for Precision Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(5):496–512. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.03.346>.
20. Uffelmann E., Huang Q.Q., Munung N.S., Vries J., Okada Y., Martin A.R. et al. Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primers.* 2021;1:59. <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>.
21. Redondo M.J., Hagopian W.A., Oram R., Steck A.K., Vehik K., Weedon M. et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. *Diabetologia.* 2020;63(10):2040–2048. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05211-7>.
22. Li L., Cheng W.-Y., Glucksberg B.S., Gottesman O., Tamler R., Chen R. et al. Identification of type 2 diabetes subgroups through topological analysis of patient similarity. *Sci Transl Med.* 2015;7(311):311ra174. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa9364>.
23. Ahlqvist E., Storm P., Karajamaki A., Martinell M., Dorkhan M., Carlsson A. et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):361–369. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2).
24. Zou X., Zhou X., Zhu Z., Ji L. Novel subgroups of patients with adult-onset diabetes in Chinese and US populations. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(1):9–11. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30316-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30316-4).
25. Tanabe H., Saito H., Kudo A., Machii N., Hirai H., Maimaituxun G. et al. Factors Associated with Risk of Diabetic Complications in Novel Cluster-Based Diabetes Subgroups: A Japanese Retrospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2020;9(7):2083. <https://doi.org/10.3390/jcm9072083>.
26. Zaharia O.P., Strassburger K., Strom A., Bönhof G.J., Karusheva Y., Antoniou S. et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):684–694. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30187-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30187-1).
27. Dennis J.M., Shields B.M., Henley W.E., Jones A.G., Hattersley A.T. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(6):442–451. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30087-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30087-7).
28. Kahkoska A.R., Geybels M.S., Klein K.R., Kreiner F.F., Marx N., Nauck M.A. et al. Validation of distinct type 2 diabetes clusters and their association with diabetes complications in the DEVOTE, LEADER and SUSTAIN-6 cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(9):1537–1547. <https://doi.org/10.1111/dom.14063>.
29. Pigeyre M., Hess S., Gomez M.F., Asplund O., Groop L., Pare G., Gerstein H. Validation of the classification for type 2 diabetes into five subgroups: a report from the ORIGIN trial. *Diabetologia.* 2022;65:206–215. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05567-4>.
30. Wagner R., Heni M., Tabák A.G., Machann J., Schick F., Randrianarisoa E. et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med.* 2021;27(1):49–57. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1116-9>.
31. Oyelade J., Isewon I., Oladipupo F., Aromolaran O., Uwoghien E., Ameh F. et al. Clustering Algorithms: Their Application to Gene Expression Data. *Bioinform Biol Insights.* 2016;10:237–253. <https://doi.org/10.4137/BBI.S38316>.
32. Udler M.S., McCarthy M.I., Florez J.C., Mahajan A. Genetic Risk Scores for Diabetes Diagnosis and Precision Medicine. *Endocrine Reviews.* 2019;40(6):1500–1520. <https://doi.org/10.1210/er.2019-00088>.
33. Udler M.S., Kim J., von Grotthuss M., Bonàs-Guarch S., Cole J.B., Chiou J. et al. Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: a soft clustering analysis. *PLOS Med.* 2018;15(9):e1002654. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002654>.

34. Mahajan A., Taliun D., Thurner M., Robertson N.R., Torres J.M., Rayner N.W. et al. Finemapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet.* 2018;50(11):1505–1513. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0241-6>.
35. Udler M.S. Type 2 Diabetes: Multiple Genes, Multiple Diseases. *Curr Diab Rep.* 2019;19:55. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1169-7>.
36. Talmud P.J., Hingorani A.D., Cooper J.A., Marmot M.G., Brunner E.J., Kumari M. et al. Utility of genetic and non-genetic risk factors in prediction of type 2 diabetes: Whitehall II prospective cohort study. *BMJ.* 2010;340:b4838. <https://doi.org/10.1136/bmj.b4838>.
37. Khera A.V., Chaffin M., Aragam K.G., Haas M.E., Roselli C., Choi S.H. et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet.* 2018;50(9):1219–1224. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z>.
38. Vujkovic M., Keaton J.M., Lynch J.A., Miller D.R., Zhou J., Tcheandjieu C. 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. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0637-y>.
39. Li J.H., Szczerbinski L., Dawed A.Y., Kaur V., Todd J.N., Pearson E.R., Florez J.C. A polygenic score for type 2 diabetes risk is associated with both the acute and sustained response to sulfonylureas. *Diabetes.* 2021;70(1):293–300. <https://doi.org/10.2337/db20-0530>.
40. Jiang G., Luk A.O., Tam C.H.T., Lau E.S., Ozaki R., Chow E.Y. et al. Obesity, clinical, and genetic predictors for glycemic progression in Chinese patients with type 2 diabetes: a cohort study using the Hong Kong Diabetes Register and Hong Kong Diabetes Biobank. *PLOS Med.* 2020;17(7):e1003209. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003209>.
41. Wagner R., Jaghutriz B.A., Gerst F., Oquendo M.B., Machann J., Schick F. et al. Pancreatic steatosis associates with impaired insulin secretion in genetically predisposed individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11):3518–3525. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa435>.
42. Srinivasan S., Jablonski K.A., Knowler W.C., Dagogo-Jack S., Kahn S.E., Boyko E.J. et al. A polygenic lipodystrophy genetic risk score characterizes risk independent of BMI in the Diabetes Prevention Program. *J Endocr Soc.* 2019;3(9):1663–1677. <https://doi.org/10.1210/je.2019-00069>.
43. Stettler C., Christ E., Diem P. (eds.) Novelties in Diabetes. *Endocr Dev. Basel, Karger.* 2016;31:1–VI. <https://doi.org/10.1159/000441863>.
44. Lyssenko V., Laakso M. Genetic Screening for the Risk of Type 2 Diabetes: worthless or valuable? *Diabetes Care.* 2013;36(Suppl. 2):S120–S126. <https://doi.org/10.2337/dcS13-2009>.
45. Billings L.K., Florez J.C. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1212:59–77. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05838.x>.
46. Florez J.C., Jablonski K.A., Baylay N., Pollin T.I., de Bakker P.I.W., Shuldiner A.R. et al. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med.* 2006;355(3):241–250. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062418>.
47. Grant R.W., Hivert M., Pandiscio J.C., Florez J.C., Nathan D.M., Meigs J.B. The clinical application of genetic testing in type 2 diabetes: a patient and physician survey. *Diabetologia.* 2009;52(11):2299–2305. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1512-7>.
48. Srinivasan S., Yee A.W., Giacomini K.M. Pharmacogenetics of Antidiabetic Drugs. *Adv Pharmacol.* 2018;83:361–389. <https://doi.org/10.1016/b.s.apha.2018.04.005>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Демидова Т.Ю., Плахотняя В.М.

Написание текста – Плахотняя В.М.

Обзор литературы – Демидова Т.Ю., Плахотняя В.М.

Анализ материала – Демидова Т.Ю., Плахотняя В.М.

Статистическая обработка – Демидова Т.Ю., Плахотняя В.М.

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatiana Y. Demidova, Viktoria M. Plakhotnyaya

Text development – Viktoria M. Plakhotnyaya

Literature review – Tatiana Y. Demidova, Viktoria M. Plakhotnyaya

Material analysis – Tatiana Y. Demidova, Viktoria M. Plakhotnyaya

Statistical processing – Tatiana Y. Demidova, Viktoria M. Plakhotnyaya

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.y.demidova@gmail.com

Плахотняя Виктория Михайловна, клинический ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; vplakhotnyaya@gmail.com

Information about the authors:

Tatiana Y. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.y.demidova@gmail.com

Viktoria M. Plakhotnyaya, Resident of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; vplakhotnyaya@gmail.com