

# Значение полногеномных исследований ассоциаций и генетических шкал риска для прогнозирования развития сахарного диабета 2-го типа, его осложнений и фармакогенетики

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

**В.В. Титова**✉, <https://orcid.org/0000-0002-8684-6095>, [meteora-vica@mail.ru](mailto:meteora-vica@mail.ru)

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

## Резюме

Сахарный диабет (СД) 2-го типа – комплексное наследственное метаболическое расстройство, характеризующееся нарушением регуляции гомеостаза глюкозы, возникающим из-за снижения секреции инсулина и/или развития резистентности тканей к инсулину. Полногеномные исследования ассоциаций (GWAS) успешно выявили сотни генетических локусов, связанных с риском развития СД 2-го типа, что свидетельствует о вовлечении многочисленных генов в его патогенез. Оценка генетических рисков может помочь в прогнозировании развития заболевания и выделении групп риска, в которых возможно более прицельное проведение профилактических мероприятий, включающих изменение образа жизни. Кроме того, выявление пациентов с высоким риском развития СД 2-го типа позволит проводить более раннюю диагностику и эффективное лечение на этапе минимальных нарушений углеводного обмена. Расширение знаний о патогенезе заболевания на основе знаний о функциях ассоциированных с СД 2-го типа генов может помочь в разработке новых лекарственных препаратов для контроля углеводного обмена. В перспективе трансляция генетических данных в клиническую практику имеет большой потенциал для индивидуализации управления СД 2-го типа в зависимости от ведущего патогенетического механизма его развития. В этом обзоре рассматриваются текущие достижения в области генетических исследований СД 2-го типа и возможности использования имеющихся данных в прецизионной медицине. Мы обсуждаем использование генетических данных для прогнозирования риска развития СД 2-го типа и его осложнений, а также перспективы оценки индивидуального ответа на медикаментозную терапию и изменение образа жизни.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, осложнения сахарного диабета, генетика, полногеномные исследования ассоциаций (GWAS)

**Для цитирования:** Демидова ТЮ, Титова ВВ. Значение полногеномных исследований ассоциаций и генетических шкал риска для прогнозирования развития сахарного диабета 2-го типа, его осложнений и фармакогенетики. *Медицинский совет.* 2025;19(6):67–74. <https://doi.org/10.21518/ms2025-187>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The value of genome-wide association studies and genetic risk scales for predicting type 2 diabetes mellitus, its complications, and pharmacogenetics

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

**Victoria V. Titova**✉, <https://orcid.org/0000-0002-8684-6095>, [meteora-vica@mail.ru](mailto:meteora-vica@mail.ru)

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

## Abstract

Type 2 diabetes (T2D) is a complex, heritable metabolic disorder characterized by dysregulated glucose homeostasis arising from impaired insulin secretion and insulin resistance. Genome-wide association studies (GWAS) have successfully pinpointed hundreds of genetic loci associated with type 2 diabetes risk, implicating numerous genes in its pathogenesis. Genetic risk assessment can help to predict disease progression and identify at-risk populations where preventive interventions, including lifestyle modification, could be more effective. In addition, identification of patients at high risk of developing T2D will allow for earlier diagnosis and effective treatment at the stage of minimal disorders of carbohydrate metabolism. Better understanding of the pathogenesis of the disease based on knowledge of the functions of genes associated with T2D may help in the development of new drugs to control carbohydrate metabolism. In perspective, the translation of genetic data into clinical applications holds immense potential for advancing type 2 diabetes management, including the development of novel therapeutics and risk prediction strategies. This review explores recent advances in the genomics of type 2 diabetes, highlighting ongoing initiatives to promote precision health. We discuss the use of genetic data in predicting the risk of developing diabetes and its complications, as well as in predicting individual responses to medications and lifestyle interventions.

**Keywords:** type 2 diabetes, diabetes complications, genetics, genome-wide association studies (GWAS)

**For citation:** Demidova TYu, Titova VV. The value of genome-wide association studies and genetic risk scales for predicting type 2 diabetes mellitus, its complications, and pharmacogenetics. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):67–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-187>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 2-го типа является полигенным многофакторным метаболическим заболеванием, характеризующимся сочетанием множества патогенетических механизмов, включая инсулинорезистентность и нарушение секреции инсулина, приводящих к развитию гипергликемии и связанных с ней макро- и микрососудистых осложнений и смерти от них, что вносит весомый вклад в структуру инвалидизации и смертности и диктует необходимость разработки наиболее эффективных методов профилактики и лечения. Патогенез СД 2-го типа основан на сложных взаимодействиях между генетическими особенностями и влиянием окружающей среды, в то время как характеристики образа жизни, включая питание, физическую активность и наличие ожирения, являются общепризнанными факторами, способствующими развитию СД 2-го типа; генетическая предрасположенность играет решающую роль в модуляции восприимчивости к этому заболеванию [1].

Исследования генетики СД 2-го типа изначально были сосредоточены на исследованиях генов-кандидатов, которые обнаруживались с помощью анализа сцепления на основе изучения близнецов и многодетных семей, а также генов, ответственных за развитие редких формы СД (MODY, митохондриальный и неонатальный СД), некоторые из которых ассоциированы с СД 2-го типа [2]. Полногеномные исследования ассоциаций (GWAS – Genome-wide association studies) позволили провести более широкое исследование генома, что привело к открытию новых локусов, связанных с риском СД 2-го типа, которые могли быть не очевидны при традиционных подходах к поиску генов-кандидатов. Гены, связанные с СД 2-го типа, которые были выявлены с помощью GWAS, дают новое представление о биологических механизмах, которые способствуют развитию заболевания. Эти исследования сыграли важную роль в анализе генетической архитектуры СД 2-го типа, предлагая понимание биологических механизмов, вовлеченных в развитие заболевания. Генетические особенности человека могут значительно влиять на его реакцию на факторы окружающей среды, модулируя как выработку инсулина, так и резистентность, тем самым влияя на его восприимчивость к СД 2-го типа [3].

## ПОЛНОГЕНОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АССОЦИАЦИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Идентификация генетических вариантов, связанных с СД 2-го типа, в первую очередь опирается на полногеномные исследования ассоциаций. Полногеномные

исследования ассоциаций – это метод, используемый для оценки взаимосвязи множества однонуклеотидных вариантов гена (SNV) и наличием заболевания путем сравнения геномов заболевших и здоровых людей. В этих исследованиях геномы исследуемых с интересующим заболеванием и без него (т. е. «случай – контроль») проверяются на большое количество однонуклеотидных вариантов/полиморфизмов (SNV/SNP). Сотни тысяч или миллионы SNP для одного человека могут быть получены с использованием высокопроизводительной технологии генотипирования SNP. Более частое выявление определенных SNP у исследуемых с наличием заболевания в сравнении со здоровыми позволяет считать данные SNP ассоциированными с изучаемой патологией.

Первые генетические исследования СД 2-го типа выявили несколько локусов восприимчивости. Ген *TCF7L2* первоначально был идентифицирован как тесно связанный с СД 2-го типа в трех независимых когортах посредством классического подхода оценки сцепления и позиционного клонирования [4]. Кроме того, были выявлены несколько других локусов, включая *PPARG* [5], *KCNJ11* [6] и *WFS1* [7]. В 2007 г. первое исследование ассоциаций по всему геному выявило новые сигналы ассоциации в *SLC30A8*, *HHEX*, *LOC387761* и *EXT2* и подтвердило ассоциацию в *TCF7L2* [8]. Ассоциация *TCF7L2* с СД 2-го типа была хорошо воспроизведена в разных этнических группах, включая российскую популяцию [9]. Вскоре после этого другие группы идентифицировали *CDKAL1*, *IGF2BP2* и *CDKN2A/B* [10]. Таким образом, первые европейские GWAS подтвердили восемь локусов восприимчивости к СД 2-го типа: *TCF7L2*, *SLC30A8*, *HHEX*, *CDKAL1*, *IGF2BP2*, *CDKN2A/B*, *PPARG* и *KCNJ11*. Кроме того, была обнаружена дополнительная связь между геном *FTO* и СД 2-го типа, хотя влияние вариантов *FTO* на восприимчивость к СД 2-го типа в основном опосредовано увеличением массы тела [11].

Первые исследования GWAS для СД 2-го типа включали выборки размером в тысячи человек и выявляли локусы восприимчивости с умеренными размерами эффекта (OR 1,2–1,4). Метаанализы первых исследований GWAS позволили эффективно увеличить размер выборки для выявления вариантов с более слабыми эффектами. В 2018 году A. Mahajan et al. сообщили о результатах метаанализа GWAS 898 130 лиц европейского происхождения (9% случаев СД 2-го типа), что стало крупнейшим европейским GWAS СД 2-го типа, были идентифицированы 403 значимых сигнала ассоциации с СД 2-го типа, соответствующих 245 локусам, в т. ч. 135 локусов были описаны впервые [12].

## МЕЖЭТНИЧЕСКИЕ GWAS

Для выявления общих ассоциированных с СД 2-го типа вариантов в разных популяциях и выявления локусов, характерных для неевропейских популяций, были проведены крупные метаанализы GWAS, объединившие данные из разных этнических групп. Один из примечательных метаанализов GWAS с участием представителей нескольких этнических групп включал более 110 000 человек из европейских, восточноазиатских, южноазиатских и мексиканских/мексикано-американских популяций и выявил семь новых локусов предрасположенности к СД 2-го типа [13]. В 2020 г. межпопуляционный метаанализ, включавший 228 499 случаев и 1 178 783 контроля, в т. ч. европейцев (79,1%), афроамериканцев (4,0%), латиноамериканцев (1,5%), южноазиатов и восточноазиатов (15,4%), выявил 568 ассоциаций, среди которых были вычислены 318 ранее не зарегистрированных локусов [14]. Более поздний межэтнический метаанализ GWAS СД 2-го типа, включающий 180 834 случая СД 2-го типа и 1 159 055 контролей (51,1% европейцев, 28,4% восточноазиатов, 8,3% южноазиатов, 6,7% африканцев и 5,6% латиноамериканцев), выявил 277 локусов, включая 11 новых [15]. К 2022 г. проведение GWAS и их метаанализы привели к идентификации более 700 генетических локусов, предрасполагающих людей к СД 2-го типа. Недавний межэтнический GWAS СД 2-го типа у 2,5 млн человек, среди которых были 428 452 пациента с СД 2-го типа, включавший европейскую, восточноазиатскую, афроамериканскую, латиноамериканскую и южноазиатскую популяции (39,7% неевропейского происхождения), выявил 1 289 независимых сигналов ассоциации, которые сопоставляются с 611 локусами, из которых 145 локусов ранее не были зарегистрированы [16].

Размеры эффекта недавно идентифицированных SNP, связанных с СД 2-го типа, как правило, были меньше ( $OR < 1,05$ ), чем ранее обнаруженные локусы риска СД 2-го типа ( $OR 1,1-1,4$  на аллель), что подчеркивает возросшую статистическую мощь, достигнутую при больших размерах выборки для обнаружения сигналов ассоциации с меньшими эффектами.

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К САХАРНОМУ ДИАБЕТУ 2-ГО ТИПА

Точное картирование локусов предрасположенности к СД 2-го типа открывает широкие возможности для углубленного понимания патогенеза заболевания. Это касается как молекулярных механизмов непосредственного влияния кодирующих генов, так и эффекторных генов, которые влияют на риски заболевания опосредованно через регуляцию экспрессии других генов. Известно, что некоторые изученные генетические варианты играют роль в снижении чувствительности к инсулину (например, *PPARG*, *IRS1*), в то время как другие нарушают секрецию инсулина либо через прямое воздействие на островковую функцию (например, *KCNJ11*) или их формирование (например, *HNF1A*), либо косвенно через воздействие на

сигналирование инкретинов (например, *GLP1R*). Ген транскрипционного фактора-7 типа 2 (*TCF7L2*) кодирует высококомбинированный групповой бокс-фактор транскрипции, который является ключевым нисходящим компонентом сигнального пути Wnt, регулирующим экспрессию генов, участвующих в пролиферации, дифференцировке и апоптозе клеток [17]. Варианты *TCF7L2* связаны с нарушением функции  $\beta$ -клеток, но не с резистентностью к инсулину. Ген *PPARG* продуцирует белок, который является ключевым регулятором дифференцировки адипоцитов, липидного метаболизма и чувствительности к инсулину. Ген *IRS1* играет важную роль в передаче сигналов от рецептора инсулина, и было обнаружено, что генетические вариации в этом гене способствуют развитию резистентности к инсулину и нарушению толерантности к глюкозе. Ген *ADIPOQ* кодирует адипонектин – гормон, вырабатываемый жировой тканью, который участвует в регуляции чувствительности к инсулину и гомеостаза глюкозы. Известно, что варианты риска в гене *ADIPOQ* связаны со снижением уровня циркулирующего адипонектина и снижением чувствительности к инсулину [9]. Ген *GCK* кодирует глюкокиназу – фермент, который является ключевым сенсором глюкозы в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, генетические вариации в гене *GCK* могут привести к снижению секреции инсулина [18]. Гены *KCNJ11* и *KCNQ1* кодируют субъединицу АТФ-чувствительного калиевого канала в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, и варианты риска в этих генах могут нарушать секрецию инсулина. Аналогично *ABCC8* кодирует другую субъединицу АТФ-чувствительного калиевого канала в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, и генетические вариации в *ABCC8* также могут приводить к нарушению секреции инсулина [9]. Ген *HNF1A* влияет на транспорт и метаболизм глюкозы в бета-клетках, что приводит к снижению выработки АТФ, необходимой для синтеза инсулина. Кроме того, ген *HNF1A* участвует в регуляции пролиферации бета-клеток, что обуславливает эффект вариантов риска данного гена в виде генерализованного снижения секреции инсулина из-за снижения массы  $\beta$ -клеток и их функционирования. Гены *GLP1R* и *GIPR* кодируют рецепторы глюкагоноподобного пептида-1 и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида, стимулирующих секрецию инсулина бета-клетками в ответ на прием пищи. Варианты риска в *GLP1R* и *GIPR* могут приводить к нарушению секреции инсулина путем ингибирования взаимодействия между инкретинами и их рецепторами на  $\beta$ -клетках [19]. *SLC30A8* кодирует транспортер цинка, который играет жизненно важную роль в поддержании секреции инсулина, облегчая его синтез и высвобождение из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. *CDKAL1* кодирует серин/треониновую протеинкиназу, которая участвует в глюкозозависимой регуляции секреции инсулина. Ген *IGF2BP2* кодирует регулятор ростового фактора, связывающего мРНК и непосредственно влияющего на функционирование и выживание бета-клеток островков Лангерганса. Ген *HHEX* кодирует фактор транскрипции, который регулирует эмбриональное развитие тканей, в т. ч. поджелудочной железы. Ген *IDE* кодирует фермент, который расщепляет инсулин. Варианты риска в *IDE* связаны

с пониженным клиренсом инсулина. *TBC1D4* кодирует белок, активирующий Rab-гуанозинтрифосфатазу, который участвует в гомеостазе глюкозы, регулируя инсулинозависимую транслокацию GLUT-4. Было обнаружено, что генетические варианты в гене *TBC1D4* связаны с резистентностью к инсулину [20].

Важно отметить, что у пациентов с СД 2-го типа большинство связанных вариантов генов обнаруживаются в некодирующих регуляторных областях генома, а не в кодирующих, которые напрямую влияют на структуру белка. Исследование A. Mahajan et al. подчеркивает, что кодирующие варианты составляют лишь небольшой процент (7%) локусов при СД 2-го типа [12]. Это говорит о том, что генетическая основа СД 2-го типа в значительной степени обусловлена вариантами, влияющими на регуляцию генов, включая уровень экспрессии генов или связывание регуляторных белков. J.V. Meigs et al. подтверждают это, подчеркивая важность некодирующих регуляторных функциональных элементов и путей [1].

## ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ И КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПО ВОПРОСАМ РИСКА

Хотя GWAS выявили многочисленные варианты генов, связанные с СД 2-го типа, их предсказательная сила для оценки риска развития заболевания остается ограниченной [21]. Выявление генетических факторов риска может быть важным для разработки улучшенных моделей прогнозирования риска развития заболевания, раннего вмешательства и персонализированных стратегий лечения и профилактики СД 2-го типа. Для полигенных заболеваний каждый из связанных вариантов генов оказывает небольшой эффект на риск развития патологии, что делает необходимым объединение данных о рисках в единую систему для оценки влияния на клинические исходы. В качестве системы оценки суммарных рисков может использоваться «шкала генетического риска» (GRS – genetic risk score) и «полигенная шкала риска» (PRS – polygenic risk score).

Шкала генетического риска (GRS) суммирует эффекты аллелей риска для получения суммарного значения риска. В ранних GRS использовались наиболее значимые варианты генов предрасположенности к СД 2-го типа с общегеномной значимостью ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ), в основном полученные в европейских исследованиях.

Исследование, проведенное в Японии, показало, что показатель GRS, равный 60 или более, значительно повышает риск развития диабета (в 9,81 раза больше) по сравнению с  $GRS < 46$ , что свидетельствует о важности оценки суммарных генетических рисков для выявления групп высокой предрасположенности к заболеванию, несмотря на то, что влияние каждого локуса восприимчивости к СД 2-го типа было очень небольшим [22]. Однако способность GRS прогнозировать риск диабета была ограничена, и добавление GRS к другим факторам риска, таким как возраст, пол и индекс массы тела, незначительно влияло на показатель риска заболевания.

В настоящее время основным методом прогнозирования предрасположенности к полигенным заболеваниям

является полигенная шкала риска (PRS). PRS рассчитывается как взвешенное количество многочисленных вариантов риска в данных генотипа или сводной статистике крупномасштабного GWAS путем игнорирования строгого порога значимости по всему геному ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ). Хотя компиляция вариантов, достигающих значимости по всему геному, обеспечивает исключение ложноположительных аллелей риска, такой строгий порог ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) игнорирует многие другие варианты с истинными ассоциациями, которые избежали обнаружения из-за ограниченных размеров выборки. Ожидается, что небольшие кумулятивные эффекты многочисленных истинно связанных вариантов вносят вклад в общую оценку риска и улучшают ее статистическую мощность.

Для оценки прогностической ценности генетических тестов использовалась кривая Area Under the Receiver Operating Characteristic (AUROC). AUROC – это метрика, используемая для оценки эффективности прогностической модели, в т. ч. тех, которые используют генетические шкалы риска для прогнозирования СД 2-го типа. AUROC измеряет способность теста правильно классифицировать статус заболевания между людьми с заболеванием и без него. AUROC, равный 0,5, указывает на отсутствие дискриминационной способности, тогда как значение 1,0 указывает на идеальную дискриминацию. В ранних исследованиях с использованием GWAS меньшего размера прогностическая способность одних только SNP риска была скромной, при этом AUROC варьировались от 0,55 до 0,60. Клинические факторы риска, такие как возраст, пол, семейный анамнез и ИМТ, были более точными в прогнозировании СД 2-го типа по сравнению с одними лишь генетическими данными. Расширение оценки генетического риска с включением дополнительной информации из подпороговых генетических вариантов улучшило ее эффективность в прогнозировании СД 2-го типа [19]. Действительно, A. Mahajan et al. построили оптимизированную генетическую PRS, включающую 171 249 вариантов, что привело к AUROC 0,66 без поправки на возраст и пол, что было точнее в сравнении с GRS (AUROC 0,62), и 0,73 при включении возраста и пола [12]. A.V. Khera et al. использовали PRS (включающую почти 7 млн вариантов) на основе результатов крупномасштабного европейского GWAS диабета 2-го типа, которая в сочетании с возрастом и полом дала AUROC 0,72 для прогнозирования СД 2-го типа. У лиц, входящих в верхние 3,5% PRS, вероятность развития СД 2-го типа была в три раза выше, чем у остальной части населения (96,5%) в Биобанке Великобритании [23].

Использование полигенной шкалы риска может улучшить стратификацию риска в группах генетической предрасположенности к СД 2-го типа, что потенциально приведет к более раннему выявлению пациентов с СД 2-го типа, а также позволит эффективнее применять инструменты изменения образа жизни, включающие коррекцию питания и увеличение физической активности. Ранняя диагностика и инициация терапии также имеют большую клиническую ценность, поскольку осложнения СД 2-го типа часто предшествуют клиническому диагнозу [19].

## ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПОСЛЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ И КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

Для эффективного использования данных генетического тестирования на практике необходимо проведение консультирования о предрасположенности к развитию СД 2-го типа и инициация профилактических мероприятий по коррекции факторов риска. Важно, что изменение образа жизни может значительно снизить риски заболеваемости даже при наличии высоких баллов по данным генетических тестов, т. к. большой вклад в риск развития СД 2-го типа вносят факторы окружающей среды, а не только генетическая предрасположенность [24]. Имеются данные, что обладание информацией о генетическом риске СД 2-го типа мотивирует пациентов к большей приверженности к изменению образа жизни, включая снижение веса, увеличение физической активности и изменение рациона питания, даже после прекращения консультирования, что оказалось успешным в снижении заболеваемости СД 2-го типа [25]. Однако в другом исследовании информирование о генетическом риске не влияло на краткосрочную потерю веса или мотивацию к изменению поведения среди участников программы профилактики СД [1]. Эти данные подчеркивают важность правильной подачи информации с целью мотивации пациента, а также необходимость использования четких и простых инструкций по коррекции питания и физическим нагрузкам.

## ГЕНЕТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Долгосрочные последствия СД 2-го типа включают сердечно-сосудистые заболевания, ретинопатию, нефропатию и нейропатию. Они приводят к увеличению инвалидизации и смертности, а также существенно ухудшают качество жизни пациентов. Развитие диабетических осложнений также ассоциировано с определенными вариантами генов, некоторые из которых были выявлены с помощью GWAS. Эти генетические варианты могут влиять на патогенез и развитие осложнений СД через различные биологические пути, вовлеченные в метаболизм глюкозы, воспаление, окислительный стресс и сосудистую дисфункцию. Выявление таких генетических факторов может дать ценную информацию о глубинных механизмах, определяющих прогрессирование осложнений СД, что может помочь в разработке персонализированных подходов к лечению и профилактике.

Крупнейший GWAS диабетической нефропатии у пациентов с СД 1-го типа, развитие которой у последних не зависит от наличия ожирения и гипертензии, что облегчает анализ, выявил 16 значимых локусов генома, связанных с различными проявлениями диабетической нефропатии. Минорный аллель (Т) гена альфа-3 цепи коллагена IV типа *COL4A3* оказался защитным для нефропатии и альбуминурии. Ген *BMP7*, участвующий в морфогенезе почек, а также гены *TAMM41*, *HAND2-AS1* были

ассоциированы с микроальбуминурией. Другие сигналы в этом GWAS подчеркивают участие почечного коллагена в патофизиологии нефропатии: *DDR1* – это рецептор коллагена, который высоко экспрессируется в почках, особенно при почечном поражении, а *COLEC11* кодирует белок коллектина как с коллагеноподобным доменом, так и доменом распознавания углеводов. Кроме того, *COL20A1* ассоциирован со значениями рСКФ [26]. GWAS пациентов с СД 2-го типа выявило ген *GABRR1*, основной аллель которого связан со сниженной экспрессией, а два локуса (*UMOD* и *PRKAG2*), ранее связанные с рСКФ в общей популяции, также были связаны с рСКФ в комбинированном метаанализе у 31 тыс. пациентов с СД 1-го и 2-го типа с нефропатией европейского и азиатского происхождения [27]. GWAS соотношения альбумина к креатинину в моче выявил восемь значимых для всего генома сигналов в подгруппе 51 тыс. человек с диабетом, четыре из которых были специфичны для диабетической нефропатии (*KAZN*, *MIR4432HG-BCL11A*, *FOXP2* и *CDH2*). Кроме того, SNP в *CUBN* имели в 3–4 раза более сильные эффекты у исследуемых с диабетом, чем без него, два локуса (*rs649529* между *RAB38* и *CTSC* и *rs13427836* в *HS6ST1*) не достигли полной значимости для всего генома у людей с СД, но продемонстрировали значимые взаимодействия «ген – диабет» [28]. GWAS рСКФ в общей популяции выявил 19 локусов, которые были номинально значимыми, когда ограничивались людьми с СД ( $P < 0,05$ ), ген *UMOD* сохранял общегеномное значение [29].

Гены, связанные с диабетической ретинопатией, включают *GRB2* и *NOX4*. Ген *GRB2* был значимо ассоциирован с диабетической ретинопатией, угрожающей зрению. *GRB2* кодирует белок, связывающий рецептор эпидермального фактора роста, и его вариант риска был экспрессирован в нормальной сетчатке человека и повышен в сетчатке трансгенной модели стресса сетчатки у мышей [30]. Кроме того, интронный вариант в *NOX4* был связан с тяжелой диабетической ретинопатией в когорте исследователей Scottish GoDARTS, хотя эта связь не была воспроизведена в других когортах. *NOX4* кодирует ген, который функционирует как каталитическая субъединица комплекса НАДФН-оксидазы, восстанавливающая кислород до активных форм кислорода, и играет функциональную роль в моделях ретинопатии, вызванной кислородом, у мышей и крыс [31].

Генетические варианты, связанные с диабетической нейропатией, включают минорный аллель *SCN2A*, связанный с более высокой экспрессией этого гена в ткани большеберцового нерва. Кроме того, есть некоторые доказательства наличия редких вариантов в *SCN9A* у людей с болевой формой диабетической нейропатии [32]. Интронный SNP, *rs80028505*, в *MAPK14* был связан с язвами стопы при сравнении случаев и контрольных групп с диабетической нейропатией [33]. У женщин SNP *rs71647933* в *ZSCAN20* был номинально связан с болевой формой диабетической нейропатии [34]. Аналогично SNP *rs17428041* в одном транскрипте мРНК *DOK2* в комбинированном по полу анализе был номинально связан с болевой формой

диабетической нейропатии. У мужчин SNP rs6986153 в chr8q23 был номинально связан с болевой нейропатией [35]. Интересно, что минорный аллель в ведущем SNP rs13417783 в chr2q24 продемонстрировал сильный защитный эффект в отношении периферической нейропатии при СД 2-го типа.

Варианты генов *GLUL* и *MGMT* были связаны с сердечно-сосудистыми осложнениями у людей с СД 2-го типа. Было обнаружено, что SNP rs10911021, расположенный рядом с геном глутамат-аммиачной лигазы (*GLUL*), связан с ишемической болезнью сердца у пациентов с СД 2-го типа, но не в общей популяции. Этот SNP также связан с измененными уровнями экспрессии фермента *GLUL* [36]. Для гена *MGMT* SNP rs9299870 и rs57922 (в 5q13) были идентифицированы как значимые для всего генома локусы, связанные с сердечно-сосудистой смертностью среди лиц в группе интенсивного гликемического контроля исследования ACCORD. SNP rs9299870 является значимым локусом количественного признака экспрессии (eQTL) для *MGMT* в нескольких тканях. Интересно, что влияние SNP *MGMT* на сердечно-сосудистую смертность модулировалось гликемией и было ассоциировано с уровнем глюконоподобного пептида-1 (ГПП-1) [37].

Для оценки риска развития диабетических осложнений также была разработана полигенная шкала риска, позволяющая выделить пациентов, наиболее предрасположенных к развитию микро- и/или макрососудистых осложнений, для их более прицельного лечения. В исследовании, включавшем 4 098 участников исследования ADVANCE и 17 604 пациента с СД 2-го типа из Биобанка Великобритании, была разработана мультиполигенная шкала риска (multiPRS), которая объединяет десять взвешенных PRS, состоящих из 598 SNP, связанных с основными факторами риска и исходами СД 2-го типа. Модель показала схожую прогностическую эффективность для сердечно-сосудистых и почечных осложнений в других когортах. Лица, отнесенные к группе высокого риска на основе multiPRS, получают наибольшую пользу от интенсивного контроля артериального давления и глюкозы [38]. Эти данные могут помочь в ранней диагностике и целенаправленной стратегии профилактики диабетических осложнений.

## ФАРМАКОГЕНЕТИКА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Фармакогенетика может улучшить результаты лечения СД 2-го типа путем индивидуального выбора препаратов на основе генетических данных. Определение генетических факторов, которые способствуют вариабельности реакции на лекарственные препараты, может использоваться для персонализации стратегии лечения. Генетические вариации могут существенно влиять на эффективность лекарственных препаратов через различные механизмы, влияя на их метаболизм, мишени и транспорт. Генетические варианты в генах, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных средств, могут изменять скорость расщепления и выведения

препарата из организма, как это наблюдается у носителей аллеля *CYP2C8\*3*, у которых отмечается более высокий клиренс росиглитазона и гена *SLCO1B1*, который влияет на фармакокинетику репаглинида. Генетические варианты в генах, кодирующих мишени лекарств, также могут изменять взаимодействие лекарства с его предполагаемой целью, например, вариант Ala *PPARG*, показывающий большее снижение уровня глюкозы в крови натощак и уровня HbA1c при лечении росиглитазоном. Сниженная экспрессия вариантов *SLC22A1*, таких как 420del и G465R, отвечает за более низкую эффективность метформина в пероральном тесте на толерантность к глюкозе. Два варианта rs628031 и rs36056065 *SLC22A1* также считаются связанными с желудочно-кишечными побочными эффектами метформина. Сообщается, что распространенный вариант 50-UTR, rs12943590 *SLC47A2* связан с повышенной активностью промотора и более слабой реакцией на метформин. Кроме того, аллель T rs3765467 и rs761386 были связаны с более низким и более высоким стандартным отклонением в уровне глюкозы в плазме в ответ на агонисты рецепторов ГПП-1 соответственно [20].

Выявление потенциальных мишеней для лекарственных средств с помощью генетических исследований представляет собой многообещающее направление для разработки новых терапевтических препаратов для лечения СД 2-го типа. GWAS выявили множество вариантов генов риска, связанных с развитием СД 2-го типа, что позволяет расширить представление о молекулярных механизмах, лежащих в основе заболевания. Семь генов (*PPARG*, *KCNJ11*, *ABCC8*, *GSK*, *KIF11*, *GSK3B* и *JUN*) были определены в качестве потенциальных лекарственных мишеней для лечения СД 2-го типа [39]. *PPARG*, *KCNJ11* и *ABCC8* являются хорошо известными мишенями для одобренных вариантов лечения СД 2-го типа, а активаторы *GSK* были недавно одобрены для лечения СД 2-го типа в Китае [40]. Кроме того, ингибиторы *KIF11*, *GSK3B* и *JUN*, которые в первую очередь были разработаны для лечения рака или ревматоидного артрита, также могут быть потенциальными мишенями лечения СД 2-го типа [13].

Хотя на данный момент применить данные генетического тестирования на практике представляется затруднительным, дальнейшие исследования фармакогенетики позволят подбирать индивидуальное лечение пациентам в зависимости от генов, вовлеченных в развитие патологического процесса, а также влияния генов на эффективность и фармакокинетику препарата. Кроме того, изучение генетических механизмов, лежащих в основе развития СД 2-го типа, позволит создавать новые препараты для его контроля.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полногеномное сканирование с помощью GWAS выявило множество SNP/SNV, связанных с риском СД2, включая как эффекторные гены, так и некодирующие последовательности, участвующие в регуляции генов. Внедрение данных генетического тестирования в клиническую практику может способствовать раннему

выявлению групп риска развития СД 2-го типа, проведению прицельных профилактических мероприятий у пациентов, которые могут получить максимальные преимущества от стратегии ранней профилактики. Кроме того, генетическое тестирование может быть полезным для раннего выявления СД 2-го типа, прогнозирования скорости его прогрессирования и индивидуализации лекарственной терапии в зависимости от ведущих патогенетических механизмов развития заболевания. Определение генетических механизмов, участвующих в развитии СД 2-го типа, позволяет не только выбрать оптимальные препараты в качестве сахароснижающей терапии, но и разрабатывать новые лекарственные вещества для компенсации углеводного обмена.

Развитие диабетических осложнений является причиной высокой инвалидизации и смертности пациентов с СД 2-го типа, их формирование в основном связывают с гипергликемией, дислипидемией и артериальной гипертензией, однако распространенность осложнений у пациентов со схожим стадией заболевания и метаболическим контролем различается, что говорит о влиянии других факторов, в т. ч. генетических. Выявленные варианты генов риска позволяют прогнозировать развитие осложнений СД и проводить целенаправленную профилактику в зависимости от выявленной предрасположенности. 

Поступила / Received 02.04.2025

Поступила после рецензирования / Revised 16.04.2025

Принята в печать / Accepted 16.04.2025

## Список литературы / References

- Meigs JB. The Genetic Epidemiology of Type 2 Diabetes: Opportunities for Health Translation. *Curr Diab Rep.* 2019;19(8):62. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1173-y>.
- Morris AP. Progress in defining the genetic contribution to type 2 diabetes susceptibility. *Curr Opin Genet Dev.* 2018;50:41–51. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2018.02.003>.
- Демидова ТЮ, Плахотная ВМ. Возможные направления клинического применения знаний о генетике сахарного диабета 2-го типа. *Медицинский совет.* 2022;10(10):46–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-46-56>.
- Demidova TY, Plakhotnaya VM. Possible clinical applications of knowledge about the genetics of type 2 diabetes. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;10(10):46–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-46-56>.
- Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2006;38(3):320–323. <https://doi.org/10.1038/ng1732>.
- Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J et al. The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2000;26(1):76–80. <https://doi.org/10.1038/79216>.
- Gloyn AL, Weedon MN, Owen KR, Turner MJ, Knight BA, Hitman G et al. Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(2):568–572. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.2.568>.
- Sandhu MS, Weedon MN, Fawcett KA, Wasson J, Debenham SL, Daly A et al. Common variants in WFS1 confer risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2007;39(8):951–953. <https://doi.org/10.1038/ng2067>.
- Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature.* 2007;445(7130):881–885. <https://doi.org/10.1038/nature05616>.
- Авзалетдинова ДШ, Моругова ТВ, Шарипова ЛФ, Кочетова ОВ. 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 DS, Morugova TV, Sharipova LF, Kochetova OV. 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>.
- Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, Frayling TM, Elliott KS, Lango H et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science.* 2007;316(5829):1336–1341. <https://doi.org/10.1126/science.1142364>.
- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 2007;316(5826):889–894. <https://doi.org/10.1126/science.1141634>.
- Mahajan A, Taliun D, Thurner M, Robertson NR, Torres JM, Rayner NW et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to chromosome-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>.
- DIAbetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium; Asian Genetic Epidemiology Network Type 2 Diabetes (AGEN-T2D) Consortium; South Asian Type 2 Diabetes (SAT2D) Consortium; Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. *Nat Genet.* 2014;46(3):234–244. <https://doi.org/10.1038/ng.2897>.
- Vujkovic M, Keaton JM, Lynch JA, Miller DR, 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>.
- Mahajan A, Spracklen CN, Zhang W, Ng MCY, Petty LE, Kitajima H et al. Multi-ancestry genetic study of type 2 diabetes highlights the power of diverse populations for discovery and translation. *Nat Genet.* 2022;54(5):560–572. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01058-3>.
- Suzuki K, Hatzikotoulas K, Southam L, Taylor HJ, Yin X, Lorenz KM et al. Multi-ancestry genome-wide study in >2.5 million individuals reveals heterogeneity in mechanistic pathways of type 2 diabetes and complications. Preprint. *medRxiv.* 2023;2023.03.31.23287839. <https://doi.org/10.1101/2023.03.31.23287839>.
- Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, Pollin TI, de Bakker PI, Shuldiner AR 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>.
- Ng HJ, Gloyn AL. Bridging the gap between genetic associations and molecular mechanisms for type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2013;13(6):778–785. <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0429-1>.
- Udler MS, McCarthy MI, Florez JC, Mahajan A. Genetic Risk Scores for Diabetes Diagnosis and Precision Medicine. *Endocr Rev.* 2019;40(6):1500–1520. <https://doi.org/10.1210/er.2019-00088>.
- Sayed S, Nabi AHMN. Diabetes and Genetics: A Relationship Between Genetic Risk Alleles, Clinical Phenotypes and Therapeutic Approaches. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1307:457–498. <https://doi.org/10.1007/978-4-2020-518>.
- DeForest N, Majithia AR. Genetics of Type 2 Diabetes: Implications from Large-Scale Studies. *Curr Diab Rep.* 2022;22(5):227–235. <https://doi.org/10.1007/s11892-022-01462-3>.
- Imamura M, Shigemizu D, Tsunoda T, Iwata M, Maegawa H, Watada H et al. Assessing the clinical utility of a genetic risk score constructed using 49 susceptibility alleles for type 2 diabetes in a Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):E1667–E1673. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1642>.
- Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalents to monogenic mutations. *Nat Genet.* 2018;50(9):1219–1224. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z>.
- Wareham NJ. Personalised prevention of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2022;65(11):1796–1803. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05774-7>.
- Portero McLellan KC, Wyne K, Villagomez ET, Hsueh WA. Therapeutic interventions to reduce the risk of progression from prediabetes to type 2 diabetes mellitus. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:173–188. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s39564>.
- Salem RM, Todd JN, Sandholm N, Cole JB, Chen WM, Andrews D et al. Genome-Wide Association Study of Diabetic Kidney Disease Highlights Biology Involved in Glomerular Basement Membrane Collagen. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(10):2000–2016. <https://doi.org/10.1681/asn.2019030218>.
- van Zuydam NR, Ahlqvist E, Sandholm N, Deshmukh H, Rayner NW, Abdalla M et al. A Genome-Wide Association Study of Diabetic Kidney Disease in Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2018;67(7):1414–1427. <https://doi.org/10.2337/db17-0914>.
- Teumer A, Li Y, Ghasemi S, Prins BP, Wuttke M, Hermlle T et al. Genome-wide association meta-analyses and fine-mapping elucidate pathways influencing albuminuria. *Nat Commun.* 2019;10(1):4130. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11576-0>.
- Pattaro C, Teumer A, Gorski M, Chu AY, Li M, Mijatovic V et al. Genetic associations at 53 loci highlight cell types and biological pathways relevant

- for kidney function. *Nat Commun.* 2016;7:10023. <https://doi.org/10.1038/ncomms10023>.
30. Burdon KP, Fogarty RD, Shen W, Abhary S, Kaidonis G, Appukuttan B et al. Genome-wide association study for sight-threatening diabetic retinopathy reveals association with genetic variation near the GRB2 gene. *Diabetologia.* 2015;58:2288–2297. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3697-2>.
  31. Meng W, Shah KP, Pollack S, Toppila I, Hebert HL, McCarthy MI et al. A genome-wide association study suggests new evidence for an association of the NADPH Oxidase 4 (NOX4) gene with severe diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(7):e811–e819. <https://doi.org/10.1111/aos.13769>.
  32. Blesneac I, Themistocleous AC, Fratter C, Conrad LJ, Ramirez JD, Cox JJ et al. Rare Nav1.7 variants associated with painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain.* 2018;159(3):469–480. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001116>.
  33. Meng W, Veluchamy A, Hébert HL, Campbell A, Colhoun HM, Palmer CNA. A genome-wide association study suggests that MAPK14 is associated with diabetic foot ulcers. *Br J Dermatol.* 2017;177(6):1664–1670. <https://doi.org/10.1111/bjd.15787>.
  34. Meng W, Deshmukh HA, Donnelly LA.; Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2); Surrogate markers for Micro- and Macro-vascular hard endpoints for Innovative diabetes Tools (SUMMIT) study group; Torrance N, Colhoun HM, Palmer CN, Smith BH. A Genome-wide Association Study Provides Evidence of Sex-specific Involvement of Chr1p35.1 (ZSCAN20-TLR12P) and Chr8p23.1 (HMG1P46) With Diabetic Neuropathic Pain. *EBioMedicine.* 2015;2(10):1386–1393. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.08.001>.
  35. Meng W, Deshmukh HA, van Zuydam NR, Liu Y, Donnelly LA, Zhou K; Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2); Surrogate Markers for Micro- and Macro-Vascular Hard Endpoints for Innovative Diabetes Tools (SUMMIT) Study Group; Morris AD, Colhoun HM, Palmer CN, Smith BH. A genome-wide association study suggests an association of Chr8p21.3 (GFRA2) with diabetic neuropathic pain. *Eur J Pain.* 2015;19(3):392–399. <https://doi.org/10.1002/ejp.560>.
  36. Qi L, Qi Q, Prudente S, Mendonca C, Andreozzi F, di Pietro N et al. Association between a genetic variant related to glutamic acid metabolism and coronary heart disease in individuals with type 2 diabetes. *JAMA.* 2013;310(8):821–828. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.276305>.
  37. Shah HS, Gao H, Morieri ML, Skupien J, Marvel S, Paré G et al. Genetic Predictors of Cardiovascular Mortality During Intensive Glycemic Control in Type 2 Diabetes: Findings From the ACCORD Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2016;39(11):1915–1924. <https://doi.org/10.2337/dc16-0285>.
  38. Tremblay J, Haloui M, Attaoua R, Tahir R, Hishmih C, Harvey F et al. Polygenic risk scores predict diabetes complications and their response to intensive blood pressure and glucose control. *Diabetologia.* 2021;64(9):2012–2025. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05491-7>.
  39. Imamura M, Takahashi A, Yamauchi T, Hara K, Yasuda K, Grarup N et al. Genome-wide association studies in the Japanese population identify seven novel loci for type 2 diabetes. *Nat Commun.* 2016;7:10531. <https://doi.org/10.1038/ncomms10531>.
  40. Syed YY. Dorzagliatin: First Approval. *Drugs.* 2022;82(18):1745–1750. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01813-0>.

#### Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

#### Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

#### Информация об авторах:

**Демидова Татьяна Юльевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; [t.y.demidova@gmail.com](mailto:t.y.demidova@gmail.com)

**Титова Виктория Викторовна**, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; SPIN-код: 7864-2910; [meteora-vica@mail.ru](mailto:meteora-vica@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Tatiana Yu. Demidova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology at the Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; [t.y.demidova@gmail.com](mailto:t.y.demidova@gmail.com)

**Victoria V. Titova**, Assistant of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; [meteora-vica@mail.ru](mailto:meteora-vica@mail.ru)