

Клинические аспекты генетики, нутригенетики и фармакогенетики сахарного диабета 2-го типа

А.С. АМЕТОВ¹, Л.А. КАМЫНИНА¹, З.Г. АХМЕДОВА²

¹Кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия; ²Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Республика Азербайджан

Type 2 diabetes mellitus: Clinical aspects of genetics, nutrigenetics, and pharmacogenetics

A.S. AMETOV¹, L.L. KAMYNINA¹, Z.G. AKHMEDOVA²

¹Department of Endocrinology and Diabetology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²A. Aliev Azerbaijan State Institute for Postgraduate Training of Physicians, Baku, Republic of Azerbaijan

Аннотация

В обзоре представлены современные сведения в области генетики, фармакогенетики и нутригенетики сахарного диабета 2-го типа. Знание генетических детерминант позволяет углубить понимание патогенеза данного заболевания, а также внедрить фармакогенетический и нутригенетический подходы к его эффективной терапии и профилактике.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, генетика, полиморфизм, фармакогенетика, нутригенетика, инкретины.

The review gives modern knowledge of the genetics, pharmacogenetics and nutrigenetics of type 2 diabetes mellitus. The knowledge of genetic determinants can refine our understanding of the pathogenesis of this disease and introduce pharmacogenetic and nutrigenetic approaches to its effective therapy and prevention.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, genetics, polymorphism, pharmacogenetics, nutrigenetics, incretins.

АГ — артериальная гипертония
ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1
ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4
ИМТ — индекс массы тела
ИР — инсулинорезистентность
МСГ — меланоцитостимулирующий гормон
ОР — относительный риск

ПСМ — препараты сульфонилмочевины
СД-2 — сахарный диабет 2-го типа
GWAS — Genome wide-associated system
HbA_{1c} — гликированный гемоглобин
SNP (single nucleotide polymorphism) — однонуклеотидные полиморфизмы

Согласно последним данным, представленным Международной федерацией диабета, 8,5% населения в мире страдают сахарным диабетом 2-го типа (СД-2). При этом в развитии СД-2 ключевая роль отводится взаимодействию факторов окружающей среды и генетически наследуемых компонентов. Выявлены многочисленные модифицируемые факторы риска развития СД-2, наиболее важным из которых является патогенетический вклад висцерального ожирения. В настоящее время в качестве перспективного направления терапии СД-2 рассматривается профилактический подход, позволяющий предотвратить и/или замедлить прогрессирование диабетического процесса и его грозных макро- и микрососудистых осложнений.

Между тем стремительное развитие молекулярной генетики уже позволяет и в клинической диабетологической практике оценить сопряженный с СД-2 генетический риск — в зависимости от носительства однонуклеотидных полиморфизмов (SNP — single nucleotide polymorphism) генов, опосредующих развитие разнообразных метаболических нарушений и состояния глюкозолипотоксичности. Аллельный вариант может рассматриваться как SNP в том случае, если носительство минорного аллеля в популя-

ции превышает 1%. Вследствие мультифакторного генеза СД-2 рассматривается как полигенное заболевание (за исключением моногенных вариантов СД-2 — MODY-диабета, митохондриального СД-2 и др.). При этом синтропные гены одновременно могут оказывать влияние на несколько метаболических звеньев, вызывая сочетанное нарушение липидного и углеводного обмена. Подобное «переплетение» путей метаболизма не позволяет провести четкую градацию между генетической предрасположенностью к развитию только СД-2 или висцерального ожирения. В каждом гене может быть идентифицировано множество генетических детерминант, большинство из которых могут влиять на индивидуальный риск развития СД-2 [1].

Характерно, что первые исследования по выявлению ассоциированных с СД-2 генов (например, *FTO*) носили эмпирический характер, и их дизайн предусматривал оценку достаточно больших клинических групп пациентов в сопоставлении с контролем (так называемые linkage study). Между тем разработка и внедрение в 2008 г. системы GWAS (Genome wide-associated system) позволило очертить причастные к диабетологическим метаболическим нарушениям гены и провести оценку носительства

Сведения об авторах:

Аметов Александр Сергеевич — зав. каф. эндокринологии и диабетологии

Ахмедова Зибя-бегим Гулам кызы — доц. каф. терапии

Контактная информация:

Камынина Людмила Леонидовна — врач-эндокринолог каф. эндокринологии и диабетологии; e-mail: petrology@yandex.ru

их полиморфизмов в профильных когортах больных [2]. Необходимо отметить, что в исследованиях GWAS выявлена ассоциация СД-2 с ранее не рассматриваемыми в этом отношении генами. При этом роль многих генетических полиморфизмов и их вклад в патогенез СД-2 еще предстоит уточнить. Так, исследования GWAS перевели генетические исследования в область геномики, а в свою очередь достижения геномики предопределили дальнейшее развитие клинической генетики. Таким образом, после 2008 г. по своей структуре исследования разделены на две расходящиеся ветви.

Первая ветвь представлена эпидемиологическими исследованиями, оценивающими многотысячные когорты. В данных исследованиях статистическая значимость достигалась при увеличении числа рассматриваемых образцов, при этом статистическая значимость может отмечаться и при небольших абсолютных (клинически не выраженных) различиях между ними. Данная концепция имеет непреходящее значение для популяции или расы в целом.

Вторую ветвь представляют многочисленные менее крупные исследования, направленные прежде всего на клиническую оценку носительства полиморфизмов генов-кандидатов. Так, различные «диабетологические фенотипы» предполагают оценку ассоциированного генотипа с клинико-лабораторными, антропометрическими параметрами, более неблагоприятным течением заболевания, развитием осложнений, а также влиянием эпигенетических факторов на пенетрантность генотипа. СД-2 относится к заболеваниям, для которых эпигенетические факторы обладают ведущим клиническим значением.

В настоящее время генетические исследования не ограничиваются только изучением набора генов и их связи с патологическим процессом, но направлены также на прицельную оценку влияния пищевых продуктов (нутригеномика и нутриогеномика), а также эффективности фармакологического ответа (фармакогеномика и фармакогеномика) на течение СД-2 в зависимости от генотипа и фенотипа пациента. Установлено, что этнические и половые различия влияют на распределение полиморфизмов и их ассоциацию с СД-2. Результаты таких клинических исследований в дальнейшем могут быть обобщены в систематических обзорах и метаанализах. Важным прикладным клиническим выводом подобных исследований является внедрение профилактического подхода к манифестации хронических неинфекционных заболеваний. Так, носительство предрасполагающего к развитию висцерального ожирения и СД-2 генотипа позволяет отсрочить клинические проявления СД-2 и его осложнений при условии устранения модифицируемых факторов риска. Кроме того, знание о носительстве ассоциированных с СД-2 полиморфизмов способствует проведению более тщательного клинико-генетического обследования пациента и своевременной диагностике СД-2, а также микро- и макроваскулярных осложнений.

Некоторые важные для клинической практики гены-кандидаты, ассоциированные с СД-2. В настоящее время сообщается о 70 ассоциированных с развитием СД-2 локусов, идентифицированных в исследованиях GWAS. При этом наиболее изученными и доступными для идентификации в повседневной клинической практике являются полиморфизмы генов *FTO*, *LEP*, *LEPR*, *ADIPOQ*, *PPARG*, *MC4R*, *TNF- α* , *TCF7L2*. Распределение аллелей данных генов подчиняется закону распределения Харди—Вайнберга.

Ген *FTO* определяет степень чувствительности к инсулину. Влияние гена *FTO* на статус ожирения может реализоваться посредством центрального механизма — при потере контроля гипоталамуса над аппетитом [3]. Так, носители аллеля риска А в гомозиготном варианте rs9939609 имели массу тела на 3 кг больше, чем носители аллеля Т [4]. Следует отметить, что в рандомизированном клиническом исследовании DREW (Dose-Response to Exercise in postmenopausal Women) гомозиготы по минорному аллелю АА в постменопаузе имели большую массу тела. Однако именно в этой подгруппе зафиксирован и максимальный ответ при занятиях аэробными упражнениями, заключающийся в более выраженном снижении массы тела [5].

Ген *LEP*. Адипокин лептин — продукт гена *LEP*, являясь периферическим сигналом, проходит через гематоэнцефалический

барьер и активирует центры головного мозга, контролируемые посредством центральной меланокортиновой системы множество метаболических функций, в том числе симпатическую активность и артериальное давление. Лептину свойственен анорексигенный эффект. Он определяет развитие висцерального ожирения и его метаболических и сердечно-сосудистых осложнений. Необходимо отметить, что полиморфизм гена рецептора к лептину *LEPR* оказывает влияние на действие гена *LEP*. Поэтому в большинстве исследований оценивается полиморфизм генного ансамбля *LEP—LEPR*. Так, в исследовании S. Şahin и соавт. [6] показано, что именно носительство сочетания полиморфизмов GG/GG генов *LEP* G2548 A/G и *LEPR* 668A/G предрасполагает к статистически значимому повышению риска развития ожирения в турецкой популяции.

Ген-кандидат *ADIPOQ* ассоциирован с развитием СД-2. Концентрация продукта гена — белка адипонектина снижается при СД-2. Установлена ассоциация между гипoadипонектинемией и инсулинорезистентностью (ИР), воспалительным процессом, дисфункцией эндотелия и нарушением метаболизма липидов при развитии висцерального ожирения. У представителей различных этнических популяций уровень адипонектина может прогнозировать течение СД-2 [7]. Установлено, что «конгломераты» липопротеидов очень низкой плотности при гипoadипонектинемии блокируют рецептор Т-кадгерина, в норме являющийся мишенью для адипонектина, запуская патологический метаболический каскад, обуславливающий пролиферацию клеток и развитие атеросклеротического процесса [8]. Оценено несколько полиморфизмов гена адипонектина, однако данные, полученные различными авторами и в разных этнических популяциях, остаются противоречивыми. В метаанализе H. Chu и соавт. [9] исследованы полиморфизмы гена *ADIPOQ*: –11426A>G (rs16861194; 8 статей), –11391G>A (rs17300539; 14 статей), –11377C>G (rs266729; 21 статья), +45T>G (rs2241766; 28 статей) и +276G>T (rs1501299; 24 статьи). Сделан вывод, в соответствии с которым SNP *ADIPOQ* rs16861194 (–11426A>G), расположенный на 3-й хромосоме, максимально увеличивает риск развития СД-2 (отношение шансов 1,15 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,04 до 1,27). Использование данной модели у пациентов европейской популяции подтверждает (наряду с уже рассмотренным SNP) вклад –11391G>A и –11377C>G. При этом у пациентов азиатского происхождения имеет значение и носительство полиморфизма –11377C>G. Вклад гена *ADIPOQ* также определяется и полиморфизмом генов рецептора к адипонектину 1-го и 2-го типов — *ADIPOR1* и *ADIPOR2*.

Ген *PPARG*. Полиморфизм гена вызывает снижение чувствительности к инсулину. Установлено, что замена пролина аргинином в 12-м положении в одних этнических популяциях увеличивает на 20% риск развития СД-2, а в других — эта закономерность не подтверждается [10]. Интерес к изучению действия этого гена обусловлен использованием одного из классов сахароснижающих препаратов — тиазолидиндионов (глитазонов).

Ген *MC4R* — один из 3 генов рецептора меланокортина, ответственный за распределение жировой ткани путем регуляции потребления пищи и расходования энергии. Выявлено более 150 вариантов полиморфизма данного гена. Лигандом рецептора являются α -меланокортиностимулирующий гормон (α -МСГ), адренокортикотропный гормон, β -МСГ и в меньшей степени — γ -МСГ. Рецепторы к МСГ 4-го типа экспрессируются преимущественно в полосатом теле, гиппокампе, коре головного мозга, миндалевидном теле, таламусе и гипоталамусе [11]. Лептину и меланокортиновой системе центральной нервной системы, в том числе меланокортиновому рецептору 4-го типа, отводится центральная роль в реализации повышенной активности симпатической части вегетативной нервной системы и артериальной гипертензии (АГ) [12].

Ген *TNF- α* кодирует α -фактор некроза опухоли — провоспалительный цитокин, преимущественно секретируемый моноцитами и макрофагами, реализующий свое воздействие посредством сигнальных путей MAPK и NF- κ B и играющий важную роль в развитии хронического воспаления и ИР [13]. Посредством изменения действия PPAR γ способствует усилению липолиза и развитию липотоксичности [14].

В метаанализе R. Feng и соавт. [15], оценивших данные 18 исследований, показано, что относительный риск (ОР) развития СД-2 у носителей А-аллеля *TNF* 308 G/A (rs1800629) составил 1,03 (при 95% ДИ от 0,95 до 1,12), 1,03 (при 95% ДИ от 0,94 до 1,13) и 1,03 (при 95% ДИ от 0,78 до 1,36) для общей группы пациентов — представителей европеоидной и монголоидной рас соответственно. В проведенном позднее в Китае другом метаанализе, объединившем данные генетического тестирования 1425 пациентов с СД-2 и 1116 — контрольной группы, выявлена сильная ассоциация данного полиморфизма с СД-2. ОР развития СД-2 соответствовал 1,47 (при 95% ДИ от 1,17 до 1,85). Это подтверждает необходимость рассмотрения носительства аллеля А гена *TNF* 308 G/A (rs1800629) в качестве ключевого аллеля риска для китайской популяции [16].

Ассоциация между носительством SNP гена *TCF7L2* и СД-2 выявлена при проведении генетического анализа групп сцепления и затем подтверждена в геномных исследованиях GWAS для многих этнических популяций. Ген *TCF7L2* кодирует транскрипционный фактор сигнального пути Wnt, представленного сетью белков, которые передают сигналы с поверхности клетки в ядерную ДНК, регулируя тем самым экспрессию генов. Канонический путь Wnt изменяет концентрацию β -катенина в клетке. Носительство полиморфизмов при СД-2 в 5 раз усиливает экспрессию белка *TCF7L2* в β -клетках поджелудочной железы, который влияет на инкретиновую систему и снижает стимулированную глюкозой секрецию инсулина в ответ на прием пищи. Альтернативный сплайсинг данного гена может привести к образованию в тканях различных изоформ кодируемого им белка и, следовательно, к формированию различной степени ИР этих тканей. Ген также влияет на эмбриогенез, дифференцировку тканей и канцерогенез.

Таким образом, ген *TCF7L2* следует рассматривать в качестве основного регулятора синтеза инсулина и его процессинга. При этом носительство аллеля риска T rs7903146 ассоциируется с нарушением зависимой от глюкозы секреции инсулина и других секретарных, например глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), а также с увеличением синтеза проинсулина и соотношения проинсулин—инсулин. Ген *TCF7L2* является транскрипционным регулятором ключевых генов, локализованных в

локусах, которые ассоциированы с СД-2 [17]. Установлено, что данный ген является транскрипционным фактором и для других типов островковых клеток. Так, выявлена относительно высокая экспрессия данного гена в α -клетках панкреатических островков [18]. При этом выявлена ассоциация его экспрессии с нарушением морфологии островков — снижением их плотности, размера и повышения соотношения α - и β -клеток у лиц контрольной группы без СД, но с повышенным риском развития СД-2 [19].

Необходимо отметить, что ОР развития СД-2 при носительстве генов SNP, открытых в исследованиях GWAS, не превышает 1,3 (за исключением гена *TCF7L2*) (рис. 1) [20]. Данное обстоятельство свидетельствует, что с идентифицированными аллелями риска могут быть соотнесены не более 10% результатов наследования СД-2, и они оказываются менее информативными для оценки индивидуального риска по сравнению с клинической информацией о семейном анамнезе СД-2 [10]. Тем не менее открытие генов — кандидатов СД-2 позволяет приоткрыть новые грани патогенеза заболевания.

Ассоциация генетических полиморфизмов с осложнениями СД-2. Некоторые гены-кандидаты, ассоциированные с СД-2, также вносят вклад в развитие дислипидемии, ишемической болезни сердца и онкологических заболеваний. Таким образом, расширяя знания о роли этих генов, генетические исследования приближают диabetологов к более глубокому пониманию взаимосвязи СД-2 и различных компонентов метаболического синдрома, а также канцерогенеза [21—23]. Диабетические сосудистые осложнения могут рассматриваться как классический пример заболевания, опосредованного генетическими факторами, факторами окружающей среды и их взаимодействием. Генетический подход позволяет выявить больных СД-2 с более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и включить их в интенсивные профилактические программы [24]. Высокая гипергликемия закономерно способствует развитию эпигенетических изменений, окислительного стресса и прогрессированию осложнений СД-2 [25]. Классическим примером закономерности между определенным аллельным вариантом генетического маркера и фенотипическим вариантом служит развитие АГ на фоне ожирения, в сигнальный путь которой вовлечены полиморфиз-

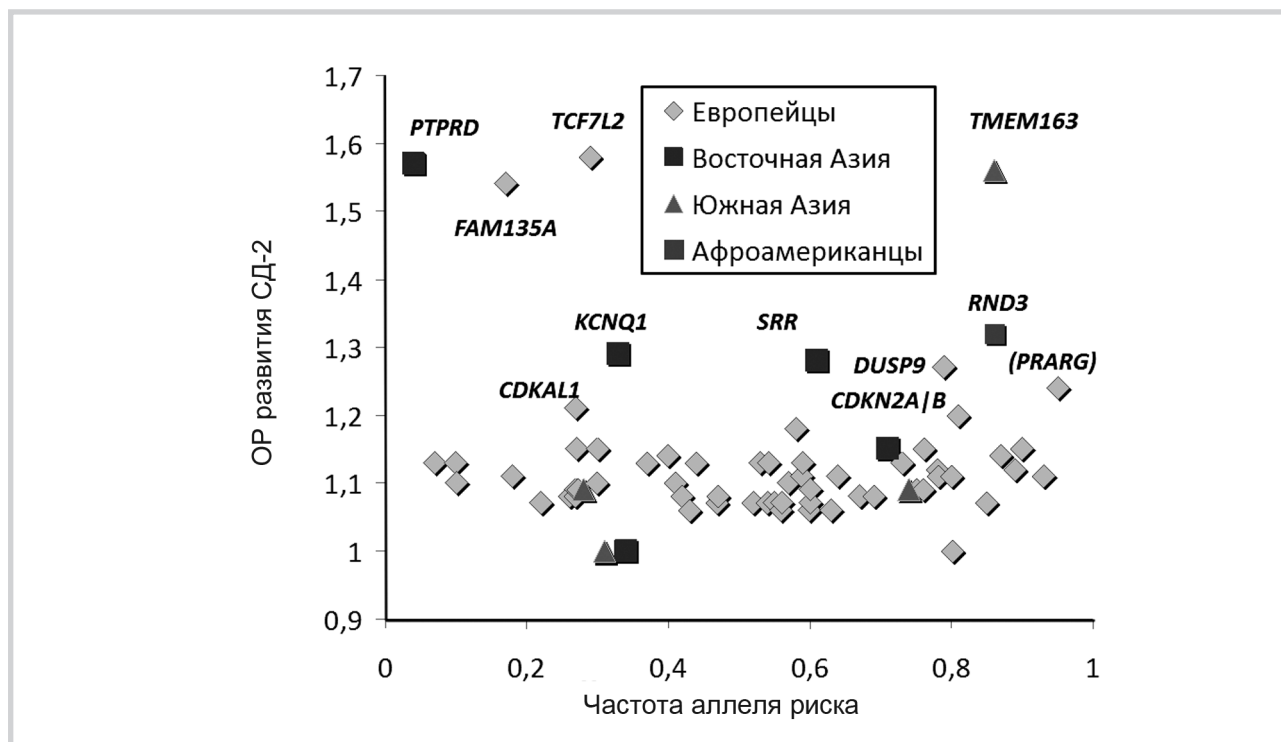


Рис. 1. Частота аллелей риска и ассоциированный с ними ОР развития СД-2 [20].

Фармакогенетический подход к проблеме СД-2 [31]

Достижение	Разъяснение
Открытие новых терапевтических целей	Независимые подходы GWAS не зависят от имеющихся «биологических» знаний
Механистическое рассмотрение	Открытие новых патогенетических путей может пролить свет на патогенез заболеваний, при которых требуется фармакологическая терапия
Нозология болезней	Описание новых молекулярных путей может помочь преодолеть «гетерогенность» болезней и классифицировать новые нозологии
Тонкое картирование	Выявление взаимодействия ген—лекарство может выявить специфические гены в геномном ассоциативном участке, которые, вероятно, содержат причинные (каузальные) генетические варианты
Персонализированная медицина	Генетические детерминанты фармакологического ответа могут предопределить индивидуализированный подход к терапии, основанный на оценке вероятной эффективности и переносимости лекарственных препаратов

мы генов лептина и меланокортина [12]. В настоящее время продолжаются исследования по выявлению генов-кандидатов развития и быстрого прогрессирования диабетической нефропатии, невропатии и ретинопатии [26—29].

Перспективные направления превентивной генетики. Установлено, что клинический генотип во многом определяется взаимодействием несущего генетическую информацию организма с внешними (биологическими и социальными) факторами окружающей среды. Так как генетический код изменяется относительно медленно, отмечаемую на протяжении нескольких последних поколений эпидемию СД-2 следует объяснить прежде всего негативным воздействием внешних факторов, способствующих развитию висцерального ожирения.

Успешное выявление СД-2 на ранней стадии, предусматривающее изменение образа жизни пациента (увеличение физической активности и следование рациональному пищевому поведению), важно для предупреждения осложнений и правильного управления заболеванием [24]. Другим практическим приложением использования генетической информации является прогнозирование риска развития СД-2. При этом наиболее часто используются Кембриджская и Фрамингенская расчетные модели риска СД-2. Первая модель учитывает возраст, пол, проведение сахароснижающей терапии, отягощенный по развитию СД-2 семейный анамнез, индекс массы тела (ИМТ), курение. Вторая модель оценивает возраст, пол, наличие СД-2 у родителей, ИМТ, уровень липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, гликемии натощак. В работе P. Talmud и соавт. [30] проведена параллель между расчетным риском по двум моделям и генетическим счетом по 20 полиморфизмам. Расчетные показатели сопоставлены с клиническими данными — случаями развития СД-2 на протяжении 10-летнего периода наблюдения над участниками проспективного когортного исследования Whitehall II. Прослежена более выраженная корреляция между клиническими проявлениями СД-2 и расчетными показателями по сравнению с простым генетическим счетом. В оценку расчетного риска развития СД-2 предлагается дополнительно внести генетический компонент. Таким образом, исследование генетического статуса может стать маркером раннего выявления СД-2, особенно у пациентов с отягощенным семейным анамнезом по данному заболеванию.

Фармакогенетика СД-2. Фармакогенетика рассматривается не только в качестве теоретической проблемы. Непреходящее значение имеет прикладной клинический аспект, являющийся классическим примером трансляции теоретических исследований в клиническую практику (см. таблицу) [31].

Вариабельность фармакологического ответа определяется наследованием SNP генов белков, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств. В исследовании GoDART (Genetics of Diabetes Audit and Research Tayside) в генетических ветвях исследований UCPDS и DPP (Diabetes Prevention Program) продемонстрировано снижение эффективности пероральных сахароснижающих препаратов у носителей аллелей

риска генов, вовлеченных в процесс фармакокинетики и фармакогеномики лекарственных средств.

Препараты сульфонилмочевины (ПСМ). Секретагоги инсулина стимулируют его секрецию β-клетками. ПСМ метаболизируются в печени системой цитохрома P450 (изоэнзим 2C9), который кодируется геном *CYP2C9*, имеющим главный аллель *CYP2C9*1* и 2 минорные варианта — *Arg144Cys* (*CYP2C9*2*) и *Leu359Leu* (*CYP2C9*3*). В исследовании GoDARTS при анализе данных генетического тестирования 1073 пациентов, принимающих ПСМ, показано, что 6% пациентов обследованной группы (носители полиморфизмов *2/*2, *2/*3 и *3/*3) продемонстрировали более выраженное снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) по сравнению с гомозиготами 1*/1* (межгрупповое различие = -0,5%; *p*=0,003). Носители указанных минорных SNP в 3,4 раза чаще достигали целевого уровня HbA_{1c} <7% (*p*=0,009) [32]. Данная ассоциативная связь подтверждена при генетическом анализе базы данных Роттердамского исследования и Dutch DCS West Friesland Study, включавшей пациентов амбулаторного звена [33, 34]. В последнем исследовании показана тенденция к снижению дозы ПСМ при носительстве минорных вариантов. Методом одновариантного регрессионного анализа выявлено, что носительство SNP гена *TCF7L2* является единственным прогностическим фактором менее эффективного ответа на прием ПСМ. Например, носительство аллеля риска T rs7903146 статистически значимо чаще встречалось в группе пациентов с худшим эффектом, наблюдаемым при использовании ПСМ, в сравнении с контрольной группой хорошего ответа (36 и 26% соответственно; *p*=0,046). При этом согласно аддитивной модели наследования ОР составил 1,57 (при 95% ДИ от 1,01 до 2,45) [35]. Генетический вклад в ответ на прием ПСМ выявлен при оценке полиморфизмов генов, включенных в процесс секреции инсулина — гена *ABCC8*, кодирующего субстрат рецептора сульфонилмочевины SUR1, и гена *KCNJ11*, кодирующего субъединицу KIR6.2 зависимых от АТФ калиевых каналов (данные детерминанты важны также при рассмотрении неонатального СД и моногенных форм СД-2). При этом у носителей аллеля риска гена *TCF7L2* отмечается менее выраженный терапевтический ответ на прием ПСМ, в то время как аллели риска развития СД-2 генов *ABCC8/KCNJ11* ассоциируются с более сильным ответом [31, 36]. Выявлены и генетические локусы, определяющие фармакологический ответ при приеме глинидов [37].

Метформин выводится в неизмененном виде, поэтому фармакокинетические исследования направлены на оценку вариабельности эффекта в зависимости от полиморфизма его реальных трансмембранных переносчиков — транспортеров органических катионов OCT1, OCT2, кодируемых генами *SLT22A1* и *SLT22A2*, а также белков семейства MATE (multidrug and toxin extrusion) MATE1 и MATE2-K, кодируемых генами *SLC47A1* и *SLC47A1* [31, 38]. Например, носительство аллеля А в сравнении с носительством аллеля G, некодируемого SNP rs622342 гена *SLT22A1*, ассоциируется с менее выраженным снижением (на 0,3%) уровня HbA_{1c} при приеме метформина [39]. В финском ис-

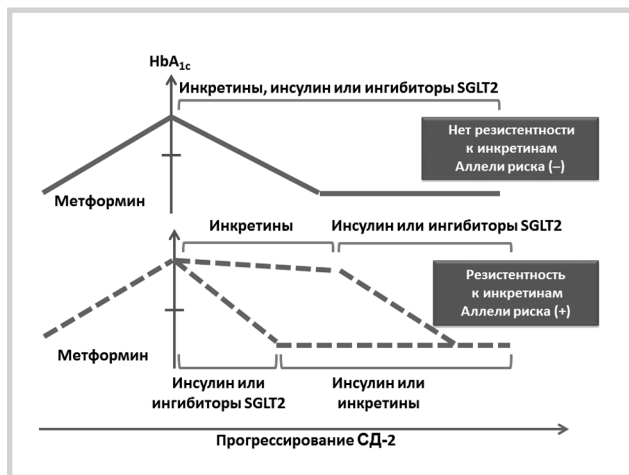


Рис. 2. Влияние полиморфизма гена *TCF7L2* на фармакологический ответ при терапии инкретинами [43].

иДПП-4 — ингибиторы ДПП-4, аГПП-1 — агонисты рецептора ГПП-1.

следовании DPP сообщается об уменьшении числа случаев трансформации нарушенной толерантности к глюкозе в СД-2 у лиц с ожирением в случае носительства минорного аллеля SNP rs8065082 C>T гена *SLC47A1* [40].

Глитазоны. Эффективность действия глитазонов генетически опосредована полиморфизмом гена *PPARγ* [41]. Продемон-

стрировано, что носительство аллеля *CYP2C8*3* ассоциируется с более низким уровнем глитазона в плазме крови, вследствие чего отмечается более слабый терапевтический ответ, ассоциированный с меньшим риском развития отеков в процессе терапии [42].

Инкретины. Взаимодействие генетических и метаболических параметров влияет на функциональную активность β-клеток и определяет эффект использования инкретинов (ингибиторов дипептидилпептидазы-4 — ДПП-4 и агонистов ГПП-1), что важно для выбора наиболее эффективной тактики лечения (рис. 2) [43].

В исследовании L. Hart и соавт. [44] при обследовании 527 пациентов с СД-2 (данные рандомизированных клинических исследований GoDARTS и Dutch DCS West Friesland Study) установлено, что SNP rs7202877 гена *CTRB1/2*, определяющий действие химотрипсина, ассоциируется с абсолютным снижением HbA_{1c} (на $0,51 \pm 0,16\%$) при приеме ингибиторов ДПП-4 у гомозигот по минорному аллелю G и отсутствие такового при введении агонистов ГПП-1. Кроме того, идентифицированы SNP гена рецептора ГПП-1 и выявлено, что у носителей аллеля A локуса rs10423928 отмечается статистически значимое снижение секреции инсулина ($n=22492$; $p=10^{-17}$) и инкретинового эффекта ($n=804$; $p=4,3 \cdot 10^{-4}$) [45].

Таким образом, фармакогеномика позволяет до применения тестируемого препарата выделять группу лиц, потенциально отвечающих и не отвечающих на терапию. Следовательно, фармакогенетическое тестирование позволяет разработать персонализированную фармакотерапию СД-2. Так как вследствие носительства полиморфизмов использование некоторых препаратов с достаточно высоким сахароснижающим потенциалом может сопровождаться нежелательными побочными явлениями, высокий генетически детерминированный риск неблагоприятных реакций также необходимо учитывать при назначении персонализированной терапии.

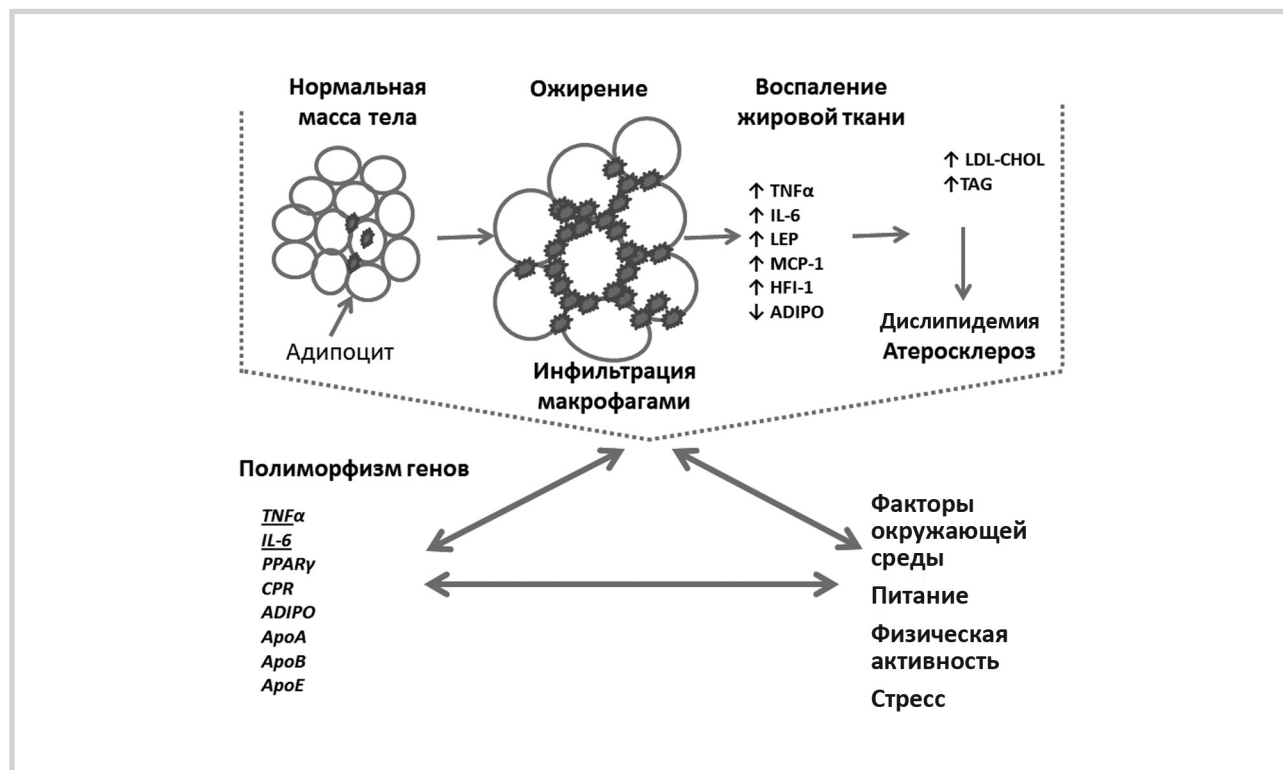


Рис. 3. Патогенез хронического воспаления, ассоциированного с ожирением [46].

АпоА — аполипопротеин А; АпоВ — аполипопротеин В; АпоЕ — аполипопротеин Е; CRP — С-реактивный белок; IL-6 — интерлейкин-6; LDL-C — липопротеин высокой плотности; MCP-1 — моноцитарный хемотаксический фактор; PAI — ингибитор активации плазминогена; TG — триглицериды; TNFα — α-фактор некроза опухоли.

Нутригенетика СД-2. Нутригенетика изучает влияние питания на фенотипическое проявление генотипа. Гены могут влиять на развитие СД-2 не только прямым путем — посредством снижения секреции инсулина или усиления ИР. При одном и том же «уровне» воздействия неблагоприятных внешних диабетогенных факторов их «эффект» может быть различным в зависимости от носительства ассоциированных с заболеванием или протективных SNP. Безусловно, переход от рационального к несбалансированному питанию способствует активации в неблагоприятных условиях ранее «молчащих» генетических факторов, предопределяющих развитие СД-2. Установлено, что проявление полиморфизма генов, влияющих на углеводный и липидный обмен, зависит от квоты углеводов и жиров в питании. Предпочтительным является следование принципам средиземноморской диеты и употребление достаточного количества ненасыщенных жиров. При этом реализация неблагоприятного полиморфизма, как правило, отмечается при использовании гиперкалорийного питания лицами, имеющими высокий риск развития СД-2. Тем не менее генетический статус пациента предопределяет возможность координации системы ген — персонализированная диета. Так, у лиц с предрасположенностью к дислипотеинемии избыточное употребление жиров способствует развитию висцерального ожирения и нарушению углеводного обмена. Взаимосвязь генетических детерминант и пищевых факторов, опосредующих хроническое воспаление жировой ткани, представлена на рис. 3 [46].

Следует отметить, что пищевое поведение пациентов с СД-2, носителей SNP AA rs9939609 гена *FTO*, характеризовалось избыточным потреблением квоты жировой составляющей пищи и сниженным — пищевых волокон. Нарушение пищевого поведения отмечалось во всех клинических группах и не зависело от ИМТ [47].

Влияние гена *TCF7L2* на снижение секреции инсулина β -клетками вносит вклад в развитие глюкозотоксичности и опос-

редовано образом питания [48]. Эпидемиологические исследования показывают взаимосвязь употребления пищевых волокон, носительства генетических детерминант и риска развития СД-2. Выявлено, что ассоциация SNP генов *FTO* rs9939609 и *MC4R* rs17782313 с СД-2 статистически значимо модулируется диетой, особенно у пациентов с низкой мотивацией к средиземноморской диете [49]. Безусловно, генетический паспорт должен рассматриваться в контексте факторов окружающей среды.

Получены многочисленные данные о снижении роли генетической информации у обследуемых лиц с возрастом [37]. Так, в профильной части InterAct study европейского исследования EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition), включивший 12 403 случая развития СД-2 и репрезентативную субкогорт (16 154 из 340 234 индивидуума, 3,99 млн человеко-лет), выявлена большая относительная ассоциация развития СД-2 с генетическим риском, оцененным по 49 локусам, у более молодых лиц, а также у лиц с меньшей массой тела [50].

Заключение

Исследование генетики и геномики СД-2 не ограничивается исключительно научным интересом генетиков, но предполагает оценку носительства генетических полиморфизмов генов-кандидатов с точки зрения фенотипических проявления СД-2. Гетерогенность СД-2 предполагает оценку его как полигенного заболевания, привносящего генетический вклад в нарушение углеводного и липидного обмена. Выявление ассоциированных с развитием СД-2 и висцерального ожирения мутантных аллелей позволяет нивелировать их вклад путем устранения модифицируемых факторов риска.

Фармакогенетика (фармакогеномика) и нутригенетика (нутригеномика) рассматриваются в качестве прикладных клинических направлений превентивной генетики в диабетологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brunetti A, Chiefari E, Foti D. Recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014;5(2):128-140.
2. Billings LK, Florez JC. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1212:59-77.
3. Basile KJ, Johnson ME, Xia Q, Grant SF. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: follow-up of findings from genome-wide association studies. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:769671.
4. Church C, Moir L, McMurray F, Girard C, Banks GT, Teboul L, Wells S, Brüning JC, Nolan PM, Ashcroft FM, Cox RD. Overexpression of *Fto* leads to increased food intake and results in obesity. *Nat Genet*. 2010;42(12):1086-1092. doi:10.1038/ng.713.
5. Mitchell JA, Church TS, Rankinen T, Earnest CP, Sui X, Blair SN. *FTO* genotype and the weight loss benefits of moderate intensity exercise. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(3):641-643. doi:10.1038/oby.2009.311.
6. Şahin S, Rüstemoğlu A, Tekcan A, Taşliyurt T, Güven H, Yiğit S. Investigation of associations between obesity and *LEP* G2548A and *LEPR* 668A/G polymorphisms in a Turkish population. *Dis Markers*. 2013;35(6):673-677. doi:10.1155/2013/216279.
7. Prakash J, Mittal B, Awasthi S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity: association with insulin resistance. *Indian J Clin Biochem*. 2013;28(2):158-163.
8. Bedel A, Nègre-Salvayre A, Heeneman S, Grazide MH, Thiers JC, Salvayre R, Maupas-Schwalm F. E-cadherin/beta-catenin/T-cell factor pathway is involved in smooth muscle cell proliferation elicited by oxidized low-density lipoprotein. *Circ Res*. 2008;103(7):694-701. doi:10.1161/CIRCRESAHA.107.166405.
9. Chu H, Wang M, Zhong D, Shi D, Ma L, Tong N, Zhang Z. *AdipoQ* polymorphisms are associated with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(7):532-545. doi:10.1002/dmrr.2424.
10. Ali O. Genetics of type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2013;4(4):114-123.
11. Switonski M, Mankowska M, Salamon S. Family of melanocortin receptor (MCR) genes in mammals-mutations, polymorphisms and phenotypic effects. *J Appl Genet*. 2013;54(4):461-472. doi:10.1007/s13353-013-0163-z.
12. do Carmo JM, da Silva AA, Dubinion J, Sessums PO, Ebaady SH, Wang Z, Hall JE. Control of metabolic and cardiovascular function by the leptin-brain melanocortin pathway. *IUBMB Life*. 2013;65(8):692-698. doi:10.1002/iub.1187.
13. McArdle MA, Finucane OM, Connaughton RM, McMorrow AM, Roche HM. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:52.

- doi:10.3389/fendo.2013.00052.
14. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(5):367-377.
doi:10.1038/nrm2391.
15. Feng RN, Zhao C, Sun CH, Li Y. Meta-analysis of TNF 308 G/A polymorphism and type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2011;6(4):e18480.
doi:10.1371/journal.pone.0018480.
16. Liu Z, Ding Y, Xiu L, Pan HY, Liang Y, Zhong SQ, Liu WW, Rao SQ, Kong DL. A Meta-Analysis of the Association between TNF- α -308G>A Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus in Han Chinese Population. *PLoS One.* 2013;8(3):e59421.
doi:10.1371/journal.pone.0059421.
17. Zhou Y, Park SY, Su J, Bailey K, Ottosson-Laakso E, Shcherbina L, Oskolkov N, Zhang E, Thevenin T, Fadista J, Bennet H, Vikman P, Wierup N, Fex M, Rung J, Wollheim C, Nobrega M, Renström E, Groop L, Hansson O. TCF7L2 is a master regulator of insulin production and processing. *Hum Mol Genet.* 2014;23(24):6419-6431.
doi:10.1093/hmg/ddu359.
18. Kirkpatrick CL, Marchetti P, Purrello F, Piro S, Bugliani M, Bosco D, de Koning EJP, Engelse MA, Kerr-Conte J, Pattou F, Wollheim CB. Type 2 diabetes susceptibility gene expression in normal or diabetic sorted human alpha and beta cells: correlations with age or BMI of islet donors. *PLoS One.* 2010;5(6):e11053.
19. Le Bacquer O, Kerr-Conte J, Gargani S, Delalleau N, Huyvaert M, Gmyr V, Froguel P, Neve B, Pattou F. TCF7L2 rs7903146 impairs islet function and morphology in non-diabetic individuals. *Diabetologia.* 2012;55(10):2677-2681.
doi:10.1007/s00125-012-2660-8.
20. Kato N. Insights into the genetic basis of type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2013;4(3):233-244.
doi:10.1111/jdi.12067.
21. Murea M, Ma L, Freedman BI. Genetic and environmental factors associated with type 2 diabetes and diabetic vascular complications. *Rev Diabet Stud.* 2012;9(1):6-22.
doi:10.1900/RDS.2012.9.6.
22. Shikata K, Makino H. Microinflammation in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig.* 2013;4(2):142-149.
23. Zhang H, Zhu S, Chen J, Tang Y, Hu H, Mohan V, Venkatesan R, Wang J, Chen H. Peroxisome proliferator-activated receptor γ polymorphism Pro12Ala Is associated with nephropathy in type 2 diabetes: evidence from meta-analysis of 18 studies. *Diabetes Care.* 2012;35(6):1388-1393.
doi:10.2337/dc11-2142.
24. Tang ZH, Fang Z, Zhou L. Human genetics of diabetic vascular complications. *J Genet.* 2013;92(3):677-694.
25. Paneni F, Volpe M, Lüscher TF, Cosentino F. SIRT1, p66(Shc), and Set7/9 in vascular hyperglycemic memory: bringing all the strands together. *Diabetes.* 2013;62(6):1800-1807.
doi:10.2337/db12-1648.
26. Brennan E, McEvoy C, Sadlier D, Godson C, Martin F. The genetics of diabetic nephropathy. *Genes (Basel).* 2013;4(4):596-619.
doi:10.3390/genes4040596.
27. Yigit S, Karakus N, Inanir A. Association of MTHFR gene C677T mutation with diabetic peripheral neuropathy and diabetic retinopathy. *Mol Vis.* 2013;19:1626-1630.
28. Lu B, Hu J, Wen J, Zhang Z, Zhou L, Li Y, Hu R. Determination of peripheral neuropathy prevalence and associated factors in Chinese subjects with diabetes and pre-diabetes — ShangHai Diabetic neuRopathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SH-DREAMS). *PLoS One.* 2013;8(4):e61053.
doi:10.1371/journal.pone.0061053.
29. Kuo JZ, Wong TY, Rotter JI. Challenges in elucidating the genetics of diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(1):96-107.
doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.5024.
30. Talmud PJ, Hingorani AD, Cooper JA, Marmot MG, Brunner EJ, Kumari M, Kivimäki M, Humphries SE. Utility of genetic and non-genetic risk factors in prediction of type 2 diabetes: Whitehall II prospective cohort study. *BMJ.* 2010;340:b4838.
doi:10.1136/bmj.b4838.
31. Huang C, Florez JC. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: potential implications for clinical practice. *Genome Med.* 2011;3(11):76.
doi:10.1186/gm292.
32. Zhou K, Donnelly L, Burch L, Tavendale R, Doney AS, Leese G, Hattersley AT, McCarthy MI, Morris AD, Lang CC, Palmer CN, Pearson ER. Loss-of-function CYP2C9 variants improve therapeutic response to sulfonylureas in type 2 diabetes: a Go-DARTS study. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(1):52-56.
doi:10.1038/clpt.2009.176.
33. Becker ML, Visser LE, Trienekens PH, Hofman A, van Schaik RH, Stricker BH. Cytochrome P450 2C9*2 and *3 polymorphisms and the dose and effect of sulfonylurea in type II diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(2):288-292.
34. Swen JJ, Wessels JA, Krabben A, Assendelft WJ, Guchelaar HJ. Effect of CYP2C9 polymorphisms on prescribed dose and time-to-stable dose of sulfonylureas in primary care patients with Type 2 diabetes mellitus. *Pharmacogenomics.* 2010;11(11):1517-1523.
doi:10.2217/pgs.10.121.
35. Holstein A, Hahn M, Körner A, Stumvoll M, Kovacs P. TCF7L2 and therapeutic response to sulfonylureas in patients with type 2 diabetes. *BMC Med Genet.* 2011;12:30.
doi:10.1186/1471-2350-12-30.
36. Becker ML, Pearson ER, Tkáč I. Pharmacogenetics of oral anti-diabetic drugs. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:686315.
37. Sun X, Yu W, Hu C. Genetics of type 2 diabetes: insights into the pathogenesis and its clinical application. *Biomed Res Int.* 2014;2014:926713.
38. Semiz S, Dujic T, Causevic A. Pharmacogenetics and personalized treatment of type 2 diabetes. *Biochem Med (Zagreb).* 2013;23(2):154-171.
39. Todd JN, Florez JC. An update on the pharmacogenomics of metformin: progress, problems and potential. *Pharmacogenomics.* 2014;15(4):529-539.
doi:10.2217/pgs.14.21.
40. Jablonski KA, McAteer JB, de Bakker PI, Franks PW, Pollin TI, Hanson RL, Saxena R, Fowler S, Shuldiner AR, Knowler WC, Altshuler D, Florez JC; Diabetes Prevention Program Research Group. Common variants in 40 genes assessed for diabetes incidence and response to metformin and lifestyle intervention in the diabetes prevention program. *Diabetes.* 2010;59(10):2672-2681.
doi:10.2337/db10-0543.
41. Pearson ER. Pharmacogenetics in diabetes. *Curr Diab Rep.* 2009;9(2):172-181.
42. Stage TB, Christensen MM, Feddersen S, Feddersen S, Beck-Nielsen H, Brøsen K. The role of genetic variants in CYP2C8, LPIN1, PPARGC1A and PPAR γ on the trough steady-state plasma concentrations of rosiglitazone and on glycosylated haemoglobin A1c in type 2 diabetes. *Pharmacogenet Genomics.* 2013;23(4):219-227.
doi:10.1097/FPC.0b013e32835f91fc.

43. Wagner R, Staiger H, Ullrich S, Stefan N, Fritsche A, Häring HU. Untangling the interplay of genetic and metabolic influences on beta-cell function: Examples of potential therapeutic implications involving TCF7L2 and FFAR1. *Mol Metab.* 2014;3(3):261-267. doi:10.1016/j.molmet.2014.01.001.
44. 't Hart LM, Fritsche A, Nijpels G, van Leeuwen N, Donnelly LA, Dekker JM, Alsema M, Fadista J, Carlotti F, Gjesing AP, Palmer CN, van Haften TW, Herzberg-Schäfer SA, Simonis-Bik AM, Houwing-Duistermaat JJ, Helmer Q, Deelen J, Guigas B, Hansen T, Machicao F, Willemsen G, Heine RJ, Kramer MH, Holst JJ, de Koning EJ, Häring HU, Pedersen O, Groop L, de Geus EJ, Slagboom PE, Boomsma DI, Eekhoff EM, Pearson ER, Diamant M. The CTRB1/2 locus affects diabetes susceptibility and treatment via the incretin pathway. *Diabetes.* 2013;62(9):3275-3281. doi:10.2337/db13-0227.
45. Saxena R, Hivert MF, Langenberg C, et al. Genetic variation in GIPR influences the glucose and insulin responses to an oral glucose challenge. *Nat Genet.* 2010;42(2):142-148.
46. Joffe YT, Collins M, Goedecke JH. The relationship between dietary fatty acids and inflammatory genes on the obese phenotype and serum lipids. *Nutrients.* 2013;5(5):1672-1705. doi: 10.3390/nu5051672.
47. Steemburgo T, Azevedo MJ, Gross JL, Milagro FI, Campi3n J, Mart3nez JA. The rs9939609 polymorphism in the FTO gene is associated with fat and fiber intakes in patients with type 2 diabetes. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2013;6(2):97-106. doi:10.1159/000350741.
48. Phillips CM, Goumidi L, Bertrais S, et al. Dietary saturated fat, gender and genetic variation at the TCF7L2 locus predict the development of metabolic syndrome. *J Nutr Biochem.* 2012;23(3):239-244. doi:10.1016/j.jnutbio.2010.11.020.
49. Ortega-Azor3n C, Sorl3 JV, Asensio EM, Coltell O, Mart3nez-Gonz3lez M3, Salas-Salvad3 J, Covas MI, Ar3s F, Lapetra J, Serra-Majem L, G3mez-Gracia E, Fiol M, S3ez-Tormo G, Pint3 X, Mu3oz MA, Ros E, Ordov3s JM, Estruch R, Corella D. Associations of the FTO rs9939609 and the MC4R rs17782313 polymorphisms with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:137. doi:10.1186/1475-2840-11-137.
50. Langenberg C, Sharp SJ, Franks PW, Scott RA, Deloukas P, Forouhi NG, Froguel P, Groop LC, Hansen T, Palla L, Pedersen O, Schulze MB, Tormo MJ, Wheeler E, Agnoli C, Arriola L, Barriarte A, Boeing H, Clarke GM, Clavel-Chapelon F, Duell EJ, Fagherazzi G, Kaaks R, Kerrison ND, Key TJ, Khaw KT, Kr3ger J, Lajous M, Morris AP, Navarro C, Nilsson PM, Overvad K, Palli D, Panico S, Quir3s JR, Rolandsson O, Sacerdote C, S3nchez MJ, Slimani N, Spijkerman AM, Tumino R, van der A DL, van der Schouw YT, Barroso I, McCarthy MI³⁴, Riboli E, Wareham NJ. Gene-lifestyle interaction and type 2 diabetes: the EPIC interact case-cohort study. *PLoS Med.* 2014;11(5):e1001647. doi:10.1371/journal.pmed.1001647.

Поступила 15.08.2014