

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ТЕРАПИИ



© Т.Ю. Демидова, С.Г. Зенина*

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

Цель данного обзора заключается в проведении анализа современных данных литературы о молекулярно-генетических особенностях развития сахарного диабета 1 (СД1) и 2 типов (СД2), гестационного СД и специфических типов диабета (диабета взрослого типа у молодых (maturity onset of diabetes of the young), неонатальный СД) и оценке возможности персонализированной терапии.

Этиология СД неоднородна, и значительную роль играет генетическая предрасположенность к его развитию. Генетические исследования, которые активно проводятся в последние несколько десятилетий, позволили выделить ряд генов, непосредственно влияющих на развитие СД. Генетические предпосылки к возникновению СД1 имеют большое прогностическое значение, персонализированное лечение для таких пациентов — всегда инсулинотерапия. Для моногенных специфических типов диабета генетическое тестирование является диагностическим фактором и позволяет назначить адекватную терапию. Молекулярно-генетические особенности развития СД2 и гестационного СД очень сложны и неоднозначны, однако на сегодняшний день уже накоплено много данных, которые в будущем станут основой для создания рекомендаций по профилактике, диагностике заболевания и персонализированному лечению пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: персонализированная медицина; сахарный диабет; MODY-диабет; диабет новорожденных; генетика сахарного диабета; фармакогеномика

MOLECULAR GENETIC FEATURES OF THE DIABETES MELLITUS DEVELOPMENT AND THE POSSIBILITY OF PRECISION THERAPY

© Tatiana Yu. Demidova, Svetlana G. Zenina*

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

The purpose of this review is to analyze existing data on the molecular genetic features of the development of type 1 and type 2 diabetes mellitus, gestational diabetes and specific types of diabetes (maturity onset of diabetes of the young, neonatal diabetes) and to assess the possibility of precision therapy.

The etiology of diabetes is heterogeneous, and a genetic predisposition plays a significant role in its development. Genetic studies, conducted in the past few decades, allow us to identify a number of genes that directly affect the development of diabetes. The genetic prerequisites indicate high levels of predictability for the occurrence of type 1 diabetes. The only personalized treatment that is known to date for such patients is insulin therapy. For monogenic specific types of diabetes, genetic testing is a diagnostic factor which allows to prescribe adequate therapy. The molecular genetic characteristics of the development of type 2 diabetes and gestational diabetes are very complex and ambiguous, however, the existing rich data will become the basis for future recommendations for the prevention, diagnosis and personalized treatment.

KEYWORDS: precision medicine; diabetes mellitus; MODY diabetes; neonatal diabetes; genetics; pharmacogenomics

Сахарный диабет (СД) представляет собой спектр метаболических нарушений, характеризующихся хронической гипергликемией. Недостаточный контроль гликемии при диабете может привести к микрососудистым и макрососудистым осложнениям, включая ретинопатию, нефропатию, сердечно-сосудистые заболевания. СД и его осложнения считаются одной из серьезнейших медико-социальных и экономических проблем современного здравоохранения.

Классификация СД включает четыре категории:

1. СД 1 типа (СД1);
2. СД 2 типа (СД2);
3. гестационный СД (ГСД);
4. другие специфические типы диабета.

Этиология и клиническое течение разных типов СД имеют существенные различия, и большую роль в этом играют молекулярно-генетические особенности пациентов и эпигенетическое влияние. В последнее время проводится много клинических исследований, в которых изучаются генетическая предрасположенность к развитию СД, возможности профилактики или индивидуальной терапии. Обзор этих исследований позволит показать современное понимание молекулярно-генетических особенностей возникновения диабета и оценить возможности персонализации лечения.



САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА

СД1 — это аутоиммунное заболевание с прогрессирующим разрушением β -клеток и развитием абсолютной инсулиновой недостаточности [1]. У генетически предрасположенных лиц заболевание развивается при наличии возможных провоцирующих факторов внешней среды. К таким факторам относят вирусы (эпидемического паротита, краснухи), токсические химические вещества и цитотоксические вещества, стрессовые воздействия. Исходно аутоагрессивная иммунная система разрушает панкреатические β -клетки, пытаясь справиться с патологическим агентом.

На данный момент известно около 40 генов, вовлеченных в сложную этиологию СД1 [2]. В основном это гены главного комплекса гистосовместимости, расположенные на коротком плече хромосомы 6. Предполагается, что на долю HLA-локуса приходится около 50% всех генов, участвующих в развитии СД1.

Наиболее важные среди них — гены, кодирующие молекулы HLA класса II — DQ и DR, необходимые для экспрессии антигенов на поверхности макрофагов и В-лимфоцитов. Аллели DR3 и DR4 сопряжены с высоким риском СД1 (присутствуют у 95% больных). Аллели DQ ассоциированы не только с риском СД, но и с защитой от СД1.

В ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» проводились молекулярно-генетические исследования, в результате которых выделены предрасполагающие и протекторные гаплотипы в отношении развития СД1 и рассчитаны относительные риски в зависимости от носительства того или иного гаплотипа в российской популяции [3]. Обнаружены 5 предрасполагающих гаплотипов:

DRB1*4-DQA1*301-DQB1*302 (относительный риск (ОР)=4,7);
DRB1*17-DQA1*501-DQB1*201 (ОР=2,7);
DRB1*4-DQA1*301-DQB1*304 (ОР=4,0);
DRB1*1-DQA1*101-DQB1*501 (ОР=1,9);
DRB1*16-DQA1*102-DQB1*502/4 (ОР=2,4);
и 3 протекторных:
DRB1*15-DQA1*102-DQB1*602/8 (ОР=0,08);
DRB1*11-DQA1*501-DQB1*301 (ОР=0,14);
DRB1*13-DQA1*103-DQB1*602/8 (ОР=0,16).

Эти результаты соответствуют европейским данным, где наиболее высокий риск определяют два гаплотипа: DRB1*4-DQA1*301-DQB1*302, DRB1*17-DQA1*501-DQB1*201 [4]. Стоит учитывать, что имеются этнические различия в ассоциации предрасполагающих гаплотипов с развитием СД1, которые необходимо учитывать при оценке индивидуального риска [4].

Вклад всех остальных генов в формирование СД1 составляет оставшиеся 50%. Каждый из них определяет лишь небольшую долю предрасположенности к болезни. Среди них большее значение имеет ген *IDDM2*, расположенный на хромосоме 11, который может влиять на степень экспрессии инсулина в тимусе, регулируя иммунологическую толерантность к этому гормону. Выделен ряд генов, контролирующих продукцию цитокинов (интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли (ФНО)) и включающих механизмы деструкции, защиты и восстановления β -клеток, находящихся в локусах *IDDM8*, *IDDM9*, *IDDM10*. Ген *PTPN22* кодирует лимфоидно-специфическую фосфатазу и подавляет активационный сигнал Т-клеточного рецептора [5].

Исследование генетических маркеров имеет только прогностическое, но не диагностическое значение. Для диагностики необходимо проведение иммунологического обследования. При появлении положительных аутоантител на доклинической фазе риск развития СД1 повышается до 40–70%. В настоящее время при скрининге определяют следующие виды аутоантител: островковоклеточные цитоплазматические аутоантитела — ICA, аутоантитела к инсулину — IAA, к глутаматдекарбоксилазе-65 — GAD-65, к тирозинфосфатазам — IA-2 и IA2-бета, к транспортеру цинка 8 — ZnT8. Можно сказать, что постановка правильного диагноза СД1, включая иммунологическую диагностику, а затем назначение инсулинотерапии представляют собой образец применения персонализированной медицины.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ТИПЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА

В категорию специфических типов диабета включены формы с определенной известной генетической и негенетической этиологией, в том числе от 1 до 4% всех случаев диабета, которые вызваны дефектом одного гена. Эти разновидности моногенного диабета часто имеют сходные клинические проявления с СД1 или СД2.

К моногенным формам диабета относят:

1. генетические дефекты β -клеточной функции (диабет взрослого типа у молодых — maturity onset of diabetes of the young (MODY), неонатальный СД, митохондриальный СД и др.);
2. генетические дефекты в действии инсулина (лепечуанизм, синдром Рабсона–Менденхолла, липоатрофический диабет и др.);
3. другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД (синдром Вольфрама, атаксия Фридрейха, синдром Дауна и др.) [6].

При некоторых формах моногенного диабета уже есть возможность для реализации подходов персонализированной медицины.

MODY — это группа заболеваний, в основе которых лежат мутации различных генов и дисфункция β -клеток. В настоящее время существует 14 различных типов MODY, классифицированных по дисфункциональному гену, оказывающему влияние на фенотип. MODY, по своему классическому определению, дебютирует у худых людей в возрасте до 25 лет и наследуется по аутосомно-доминантному типу [7].

Считается, что MODY составляет не менее 1% случаев СД [8]. Однако, поскольку пациенты имеют характеристики как СД 1 (раннее начало, нормальная масса тела), так и СД2 (семейный анамнез диабета, сохраняющаяся функция β -клеток поджелудочной железы), он часто неправильно диагностируется, несмотря на то что для его распространенных типов имеются конкретные фармакогенетические рекомендации. Именно MODY изначально посвящено особенно много генетических исследований, в результате которых выявлено несколько генов, отвечающих за развитие данной формы диабета [9].

Наиболее распространенная форма — MODY3 (в Великобритании — 52% всех случаев MODY) [8]. Он вызван мутацией в гене *HNF1A*, кодирующем фактор транскрипции печеночного ядерного фактора 1- α (HNF1- α),

который способствует транскрипции множества генов, связанных с метаболизмом глюкозы и секрецией инсулина. HNF1- α имеет 55% сходства аминокислот с печеночным ядерным фактором 4- α (HNF4- α), который мутирует в MODY1.

Диагностика MODY1 и MODY3 важна для назначения правильной терапии, поскольку обнаружено, что пациенты, страдающие этими типами диабета, особенно чувствительны к препаратам сульфонилмочевины [10]. Такая гиперчувствительность обусловлена гетерозиготными мутациями генов, кодирующих ядерные факторы гепатоцитов HNF1- α и HNF4- α в печени [11].

Высокая чувствительность к сульфонилмочевине делает ее препаратом первой линии для лечения MODY1 и MODY3 [7]. Установление правильного диагноза MODY1 с последующим переходом с инсулина на препараты сульфонилмочевины улучшает гликемический контроль [11].

Другая распространенная причина MODY — мутация в гене GSK, кодирующем фермент глюкокиназу. Этот процесс приводит к MODY2 [12], который в Великобритании составляет 32% всех случаев MODY [8]. Мутации GSK вызывают снижение функции фермента глюкокиназы, что имеет решающее значение для поддержания уровня глюкозы в крови.

В результате у пациентов с MODY2 наблюдается легкая гипергликемия, в то время как микрососудистые и макрососудистые осложнения, связанные с СД, обычно не прогрессируют. Больные могут не нуждаться в фармацевтической терапии [12, 13].

К моногенным типам диабета также относится неонатальный СД (НСД). НСД диагностируется в течение первых 6 мес жизни, его этиология может зависеть от целого ряда генов, включая *KCNJ11*, *ABCC8*, *GSK*, *INS*, *ZFP57*, *EIF2AK3*, *PTF1A*.

Чаще всего он вызывается наличием мутаций в *KCNJ11* или *ABCC8* — двух генах, кодирующих субъединицы и формирующих АТФ-чувствительный калиевый канал в β -клетках поджелудочной железы. Эти мутации предотвращают деполяризацию мембраны в ответ на пониженное соотношение АТФ:АДФ, что приводит к снижению секреции инсулина [14].

Большинство пациентов с такими мутациями могут успешно лечиться препаратами сульфонилмочевины вместо инсулина, который считается терапией по умолчанию при НСД и является более дорогим и инвазивным, вызывая при этом больший риск гипогликемии [15].

Создание и развитие методов секвенирования генов последнего поколения предоставили возможность для точной диагностики генетических нарушений [16]. До появления полногеномного секвенирования большинство исследований моногенного диабета были сосредоточены на распространенности и характеристиках MODY1, MODY2 и MODY3 [8, 12, 15]. Но, помимо MODY и НСД, существует также много других синдромальных и несиндромальных форм диабета с моногенной этиологией.

Выявление людей, которые могут получить пользу от генетического тестирования на моногенный диабет, — сложная задача из-за клинического совпадения с другими типами диабета, недостаточных знаний фенотипического спектра моногенного диабета и отсутствия общепринятого алгоритма скрининга и диагностики.

Американская диабетическая ассоциация рекомендует рассматривать генетическое тестирование на моногенный диабет у детей в четырех ситуациях:

1. диабет, диагностированный в первые 6 мес жизни;
2. сильная семейная история диабета без факторов риска развития СД2 (ожирения, принадлежности к определенным этническим группам);
3. умеренная гипергликемия натощак (100–150 мг/дл), особенно без ожирения;
4. диабет без аутоантител, ожирения и инсулинорезистентности [17].

Эти критерии не всегда просты для применения на практике и, вероятно, слишком узки, поскольку, например, моногенный диабет может сосуществовать с ожирением, особенно в тех регионах, где распространенность ожирения высока.

Некоторые центры с большим опытом в диагностике и лечении моногенного диабета предоставляют критерии для рассмотрения диагноза моногенного диабета на своих веб-сайтах, например Школа медицины Университета Эксетера (www.diabetesgenes.org) и Диабетический центр Ковлера Университета Чикаго (www.monogenicdiabetes.uchicago.edu/).

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

Большинство пациентов с диабетом имеют СД2, который представляет собой нарушение углеводного обмена, вызванное комбинацией резистентности к инсулину и нарушения секреции инсулина. Распространенность СД2 быстро растет из-за ускоренного экономического роста и изменения образа жизни людей как в развитых, так и в развивающихся странах. К факторам риска развития СД2 относят возраст более 45 лет, избыточную массу тела или ожирение, семейный анамнез, привычно низкую физическую активность, предиабет, артериальную гипертензию (АГ).

Семейный анамнез диабета подтверждает увеличение частоты его возникновения в 1,5–3,0 раза как в поперечных, так и в продольных исследованиях [18]. Определение генетической предрасположенности к СД2 — трудная задача, так как существует множество генов, которые потенциально могут быть ответственными за его развитие. Пребывание в тех или иных условиях окружающей среды также может способствовать формированию или предотвращать СД2. На данный момент выявлены более 100 генов, которые могут быть ответственны за развитие СД2. Их можно разделить на несколько групп:

1. гены, связанные с дисфункцией β -клеток, — *TCF7L2*, *KCNJ11*, *SLC30A8*, *WFS1*, *HNF1B*, *IGF2BP2*, *CDKN2A-CDKN2B*, *CDKAL1*, *HHEX/IDE*, *KCNQ1*, *THADA*, *TSPAN8/LGR5*, *CDB1R1*, *CDR1*, *CDC1*, *CDF1*, *GCK*, *Prox1*, *ADCY5*, *CPP*, *CENTD2*, *ST6GAL1*, *HNF4A*, *KCNK16*, *FITM2-R3HDM1-HNF4A*, *GLIS3*, *GRB14*, *BCAR1*, *RASGRP* и *TMEM163* [18–23];
2. гены, которые оказывают влияние на действие инсулина, — *PPAR γ* , *ADAMTS9*, *IRS1*, *GCKR*, *PTPRD*, *DUSP9*, *HMG2A*, *KLF14*, *GRB14*, *ANKRD55* и *GRK5* [18, 23];
3. гены, у которых есть ассоциация с СД2, но их точные молекулярные механизмы еще не установлены, — *ACHE*, *PLS1*, *PCNXL2*, *PAPL*, *CR2*, *LPIN2* [24].

Данная классификация весьма условна, так как

у одного и того же пациента могут отмечаться изменения в разных группах генов. Следует также учитывать, что каждый из генов может вносить достаточно ограниченный вклад в развитие СД.

Наибольшее количество исследований связано с ассоциацией СД2 с геном *TCF7L2*, открытым в 2006 г. [25]. *TCF7L2* (Transcription factor 7-like 2 — транскрипционный фактор 7, подобный второму) влияет на пролиферацию, активность и дифференцировку β -клеток. Этот ген кодирует синтез ядерного рецептора β -катенина. Белок *TCF7L2* — активатор Wnt-сигнального пути. Белки Wnt-сигнального пути играют важную роль в эмбриогенезе, делении и дифференцировке клеток.

Взаимодействие *TCF7L2* ядерного рецептора с белками Wnt-сигнального пути регулирует секрецию проглюкагона, что определяет глюкозозависимую секрецию инсулина и регулирует созревание β -клеток поджелудочной железы из полипотентных стволовых клеток. Взаимодействие *TCF7L2* ядерного рецептора с белками Wnt-сигнального пути также имеет большое значение в адипогенезе и дифференцировке клеток жировой ткани. Нарушения в передаче Wnt-сигнала способствуют развитию диабета, что реализуется через пролиферацию β -клеток, экспрессию глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) [26, 27].

В настоящее время известно о существовании нескольких полиморфизмов гена *TCF7L2*. Наиболее сильной ассоциацией с СД2 обладают однонуклеотидные полиморфизмы (Single nucleotide polymorphism, SNP) rs12255372 и rs7903146. Стоит отметить, что эти же два SNP ответственны за развитие инкретинового эффекта, опосредуемого β -клетками, и за подавление процесса глюконеогенеза в печени [28].

Показано, что аллель rs7903146*Т ассоциирован с риском развития СД2, нарушенной секрецией инсулина, действием инкретинов и усиленной продукцией глюкозы печенью. У гомозиготных носителей аллеля rs7903146*Т транскрипционная активность гена *TCF7L2* в панкреатических островках была в 5 раз выше, чем у обладателей других генотипов. Полагают, что транскрипционный фактор, кодируемый геном *TCF7L2*, влияет на экспрессию гена проглюкагона и на синтез ГПП-1 в интестинальных эндокринных L-клетках [29].

ВОЗМОЖНОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОЙ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Исследования последних лет, основанные на применении секвенирования генома человека, позволили сделать большой шаг вперед в понимании патобиологии заболевания. Но для сложных заболеваний, таких как СД2, генетика не является абсолютным доминирующим фактором, нужно учитывать взаимосвязь генетических факторов и образа жизни (особенности питания, физические упражнения, лекарства и стресс), то, как они совместно влияют на транскрипцию и трансляцию генов, а также на фенотипическую экспрессию [30].

Разработки в области геномных технологий открывают новые пути профилактики и лечения СД2, которые соответствуют концепции персонализированной ме-

дицины. Существует по крайней мере четыре способа функционирования концепции:

1. помочь предсказать восприимчивость человека к неблагоприятным воздействиям образа жизни;
2. облегчить стратификацию СД2 на подклассы, некоторые формы из которых можно предотвращать или оптимально лечить с помощью конкретных перемен в образе жизни;
3. помочь открытию прогностических биомаркеров, которые помогают определять сроки и интенсивность прогрессирования СД;
4. прогнозировать ответ на лечение.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЕНОВ И ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Взаимодействие гена и окружающей среды — это взаимодействие генетических и негенетических факторов, влияющих на фенотипический исход. Изменение образа жизни с помощью диеты и физических упражнений — первая профилактическая мера возникновения диабета [31]. Для некоторых этого достаточно, чтобы остановить манифестацию диабета, в то время как у других он развивается, несмотря на смену образа жизни. Исследования взаимодействия генов с окружающей средой могут использоваться для определения наиболее эффективного типа изменения образа жизни на основе расчета генетического риска.

Одним из ведущих исследований, в которых изучалось взаимодействие генов с окружающей средой, считается Diabetes Prevention Program (DPP). В этом большом многоцентровом исследовании оценивалась эффективность изменения образа жизни или терапии метформином для предотвращения прогрессирования СД2 у лиц с факторами риска. Показано, что соблюдение рекомендаций по здоровому образу жизни изменило ассоциацию с СД2 SNP rs12255372 и rs7903146 в локусе *TCF7L2*, как и терапия метформином. В группе плацебо никаких изменений не происходило [32]. Это свидетельствует о том, что генетическая предрасположенность к СД2 может эффективно снижаться при любом виде терапии, в том числе при изменении образа жизни.

В финском исследовании по профилактике диабета Diabetes Prevention Study также изучалось взаимодействие между генетикой и окружающей средой у пациентов с предиабетом в процессе перехода в СД2. Оно показало, что у лиц с более низкой физической активностью, гомозиготных по общим SNP в *SLC2A2* (rs5393, rs5394 или rs5404) или *ABCC8* (rs3758947), был в 2,6–3,7 раза больше риск прогрессирования нарушенной толерантности к глюкозе в СД2.

В этом исследовании также обнаружили сложное взаимодействие с *ADRA2B* полиморфизма 12Glu9. Выявили, что у носителей полиморфизма 12Glu9 снижается риск развития СД2 в ответ на увеличение физической активности. У носителей гомозигот 9Glu9 риск СД2 уменьшался в большей степени из-за изменений в питании [33, 34].

Приведенные результаты иллюстрируют сложность взаимодействия генов с окружающей средой. Научная работа в этом направлении продолжается.

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОГЕНОМИКИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Фармакогеномное тестирование для персонализации лечения СД — область интенсивных исследований в последние несколько лет [35]. Поскольку существуют серьезные индивидуальные различия в эффективности и побочных эффектах разных схем терапии, более точные способы прогнозирования индивидуального ответа на лечение могут иметь огромное значение для качества медицинской помощи. Генетическая информация может использоваться для определения подгрупп, которые имеют похожие ответы на различные доступные профилактические и терапевтические методы лечения. Такие разработки будут воплощением персонализированной медицины, которая стремится предоставить правильное лечение каждому пациенту в нужное время.

Неплохо изучен механизм действия метформина, который является препаратом первого ряда для лечения СД2 из-за его профиля безопасности и действия в качестве сенситизатора инсулина. Тем не менее он имеет высокую вариабельность эффективности у разных пациентов, и его часто необходимо дополнять другими сахароснижающими препаратами. В отличие от хорошо исследованного транспорта метформина между типами клеток, механизм действия препарата не был четко определен, а его молекулы-мишени не проанализированы на предмет важных фармакогенетических вариантов.

Метформин активно транспортируется между тканями, но не метаболизируется до выведения. Он абсорбируется в эпителии кишечника через переносчик моноаминов плазматической мембраны (PMAT, кодируемый *SLC29A4*) и транспортер органических катионов-3 (ОСТ3, кодируемый *SLC22A3*). Транспортер органических катионов-1 (ОСТ1) переносит метформин через базолатеральную мембрану эпителия в кровотоки и также ответствен за его поглощение в гепатоцитах. Метформин транспортируется из кровотока в почечный эпителий через транспортер органических катионов-2 (ОСТ2, кодируемый *SLC22A2*). Оттуда метформин выводится с мочой через белки 1 и 2 (MATE1 и MATE2, кодируемые *SLC47A1* и *SLC47A2*) [36].

Эти транспортеры предоставили цели для генетического анализа. Ген, кодирующий ОСТ1 (*SLC22A1*), имеет несколько генетических вариантов, которые связаны со сниженной эффективностью метформина. В некоторых исследованиях показано, что варианты R61C (rs12208357), G401S (rs34130495), G456R (rs34059508) и 420del (rs72552763) снижают эффективность метформина, а также увеличивают почечный клиренс [37]. Однако другое исследование не обнаружило выраженных эффектов для вариантов R61C и 420del [38].

В исследовании DPP найден полиморфизм *SLC22A1* (rs683369), который влиял на эффективность метформина. Основной аллель этого варианта был связан со снижением риска заболеваемости диабетом на 31% у участников, принимавших метформин, по сравнению с таковым у лиц, получавших плацебо. Варианты в *SLC47A1* (rs2289669 и rs8065082) продемонстрировали усиливающий эффект лечения метформином [39]. Эти генетические варианты, связанные с ответом на метформин, могут быть использованы для прогнозирования эффективности лечения им у пациентов с СД2.

Особенности сахароснижающего действия препаратов сульфонилмочевины также хорошо изучены. Они действуют, связывая субъединицу SUR1 (кодируемую *ABCC8*), чтобы закрыть АТФ-чувствительный калиевый внутренний канал, вызывая деполяризацию мембран с последующим притоком кальция и секрецией инсулина. Другая субъединица КАТФ-канала — Kir6.2 кодируется геном *KCNJ11*, который расположен в непосредственной близости от *ABCC8* на хромосоме 11 [40].

Напомним, что высокие дозы сульфонилмочевины используются для лечения НСД, вызванного активацией мутаций в *ABCC8* и *KCNJ11* (низкодозированные препараты сульфонилмочевины — средства первой линии для терапии MODY1 и MODY3). Изучение полиморфизма этих генов обнаружило общий гаплотип E23K в *KCNJ11* и S1369A в *ABCC8*, что также связано с СД2 [41]. Данный гаплотип менее чувствителен к ингибированию сульфонилмочевины. Отдельно полиморфизмы как E23K, так и S1369A имеют спорные ассоциации с эффективностью сульфонилмочевины [42].

Помимо влияния генетических вариантов на гены-мишени, существует влияние вариабельности ферментов, ответственных за метаболизм сульфонилмочевины, на эффективность препарата. CYP2C9 — основной метаболизатор лекарств. Два полиморфизма, CYP2C9*2 (I359L) и CYP2C9*3 (R114C), связаны с увеличенным уровнем сульфонилмочевины в сыворотке. Таким образом, выявлено, что существует повышенный риск гипогликемии у носителей полиморфизма CYP2C9*3 [43].

Тиазолидиндионы — класс сахароснижающих препаратов, который в настоящее время практически не используется из-за повышенного риска побочных эффектов. Тиазолидиндионы являются активаторами PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptors — рецепторы, активирующие пролифератор пероксисом), которые улучшают чувствительность к инсулину и снижают уровень глюкозы, уменьшая количество циркулирующих свободных жирных кислот. В коррекции инсулинорезистентности им нет равных. Однако троглитазон был изъят с рынка из-за гепатотоксичности, а пиоглитазон и росиглитазон по-прежнему доступны [44], но их применение связывают с повышенным риском задержки жидкости, сердечной недостаточности и рака мочевого пузыря [45].

Генетические варианты, которые предрасполагают к этим побочным эффектам, уже обнаружены. Аллель T rs296766 *AQP2* (аквапорин 2) и аллель G rs12904216 *SLC12A1* (переносчик натрия/калия/хлорида) связаны с отеком у пациентов, принимающих росиглитазон.

Что касается эффективности тиазолидиндионов, хорошо изученный вариант P12A в PPAR-γ ассоциируется со снижением уровня глюкозы в крови натощак и HbA_{1c} в ответ на прием росиглитазона [46]. Кроме того, у носителей аллеля A rs6467136 в *PAX4* выявлен лучший ответ на росиглитазон. Это важно, так как полиморфизмы *PAX4* связаны с развитием СД2, и мутации в данном гене также ассоциируются с возникновением MODY9.

Каждый из перечисленных классов лекарств имеет различный механизм действия и разные молекулярные взаимодействия, а следовательно, разные генетические варианты, которые влияют на функцию. Что касается генетических вариантов, которые могут изменить ответ на более современные классы противодиабетических препаратов

(инкретиномиметики или ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2 типа), то исследования в этом направлении дали пока достаточно скромные результаты [47].

Разработка персонализированной терапии СД2 должна продолжаться, прежде чем станет возможной ее клиническая реализация, в то время как возможности для персонализированного лечения моногенного диабета уже существуют.

ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

ГСД — заболевание, которое характеризуется гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям манифестного СД. Молекулярно-генетические механизмы патогенеза ГСД и других типов СД схожи. Для состояния беременности характерно наличие инсулинорезистентности. Однако оно может провоцировать развитие ГСД у женщин с генетической предрасположенностью к диабету. Учитывая патогенетическое сходство ГСД с другими типами диабета, можно рассматривать ГСД как мультифакторное заболевание, в развитии которого принимают участие многочисленные генетические и экзогенные факторы. Генетическая предрасположенность в сочетании с повреждающими факторами внешней среды может стать причиной появления заболевания. С развитием ГСД связано несколько десятков генов, многие из которых тождественны генам-кандидатам СД2.

Существуют следующие основные группы генов-кандидатов, ответственных за развитие ГСД [48]:

1. связанные с нарушением секреции инсулина (*KCNJ11*, *ABCC8*, *TCF7L2*, *MTNR1B*);
2. связанные с дефектом синтеза инсулина (*INS*) и ассоциированные с передачей инсулинового сигнала (*INSR*, *IGF2*, *IRS1*);
3. регулирующие углеводный и липидный обмен (*PPARG*, *PPARGC1A*, *ADRB3*, *GLUT1*, *ADIPOQ*, *FOXC2*);
4. ассоциированные с *MODY* (*HNF1A*, *GCK*).

Поиск генетических маркеров является перспективным для выявления беременных с высоким риском ГСД. Это необходимо для проведения эффективных профилактических мероприятий, а в случае ГСД что позволит дать объективную оценку прогрессирования заболевания,

оптимизировать коррекцию нарушений углеводного обмена и исходы как для беременной, так и для ребенка.

Совершенствование подходов к молекулярно-генетическому анализу и внедрение эффективных и достаточно экономичных методов полногеномного секвенирования открывает новые возможности для изучения молекулярных механизмов развития ГСД и выявления индивидуальных особенностей этиологии и патогенеза этого заболевания, что имеет большое значение в разработке эффективных персонализированных способов профилактики и лечения данного осложнения беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время распространенность СД во всем мире находится на рекордно высоком уровне. Открытия в области генетики дают возможности для применения персонализированной медицины. По мере расширения базы знаний в идеальной терапии будут использоваться генетическое тестирование и анализ вариантов, чтобы помочь прояснить этиологию СД2 и ГСД, определить подходящую для пациента терапию и провести исследование восприимчивости родственников группы риска и членов популяции.

Есть надежда, что будущее генетическое тестирование сможет помочь узнать, какие пациенты с диабетом и предиабетом могут извлечь выгоду из конкретных изменений в образе жизни и кому может потребоваться фармацевтическое лечение в качестве дополнения к здоровому образу жизни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Работа выполнена за счет личных средств авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Демидова Т.Ю. — редактирование, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Зенина С.Г. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL. Type 1 Diabetes Through the Life Span: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37(7):2034-2054. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-1140>
2. Pociot F, Akolkar B, Concannon P, et al. Genetics of Type 1 Diabetes: What's Next? *Diabetes*. 2010;59(7):1561-1571. doi: <https://doi.org/10.2337/db10-0076>
3. Титович Е.В., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А., и др. HLA-гаплотипы, аутоантитела к β -клеткам: их роль в прогнозировании СД 1 типа (результаты 11-летнего катамнеза) // *Сахарный диабет*. — 2010. — Т. 13. — № 4. — С. 12-17 [Titovich EV, Kuraeva TL, Prokofiev SA, et al. HLA haplotypes, autoantibodies to β -cells: their role in predicting type 1 diabetes (results of an 11-year follow-up). *Diabetes Mellitus*. 2010;13(4):12-17 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6051>
4. Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Титович Е.В., Петеркова В.А. Генетика моногенных форм сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2011. — Т. 14. — № 1. — С. 20-27. [Kuraeva TL, Zilberman LI, Titovich EV, Peterkova VA. Genetics of monogenic forms of diabetes mellitus. *Sakharnyi diabet*. 2011;14(1):20-27. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6246>
5. Petrone A, Spoletini M, Zampetti S, et al. The PTPN22 1858T Gene Variant in Type 1 Diabetes Is Associated With Reduced Residual -Cell Function and Worse Metabolic Control. *Diabetes Care*. 2008;31(6):1214-1218. doi: <https://doi.org/10.2337/dc07-1158>
6. Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А., и др. Молекулярная генетика и клинические особенности моногенных форм сахарного диабета // *Вестник РАМН*. — 2012. — Т. 67. — № 1. — С. 81-86. [Peterkova VA, Kuraeva TL, Prokofiev SA, et al. Molecular genetics and clinical features of monogenic forms of diabetes. *Vestnik RAMN*. 2012;67(1):81-86. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i1.115>
7. Hattersley A, Bruining J, Shield J, et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009;10:33-42. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00571.x>
8. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53(12):2504-2508. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1799-4>
9. Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(5):769-777. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4226-2>

10. Ješić MD, Sajić S, Ješić MM, Maringa M, Micić D, Necić S. A case of new mutation in maturity-onset diabetes of the young type 3 (MODY 3) responsive to a low dose of sulphonylurea. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;81(1):e1-e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.03.005>
11. Kleinberger JW, Pollin TI. Personalized medicine in diabetes mellitus: current opportunities and future prospects. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1346(1):45-56. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.12757>
12. Ajjan RA, Owen KR. Glucokinase MODY and Implications for Treatment Goals of Common Forms of Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2014;14(12):559. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0559-0>
13. Shehadeh N, Bakri D, Njolstad PR, Gershoni-Baruch R. Clinical characteristics of mutation carriers in a large family with glucokinase diabetes (MODY2). *Diabet Med.* 2005;22(8):994-998. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01555.x>
14. Flanagan SE, Clavin S, Bellanné-Chantelot C, et al. Update of mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell K ATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and sulfonylurea receptor 1 (ABCC8) in diabetes mellitus and hyperinsulinism. *Hum Mutat.* 2009;30(2):170-180. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.20838>
15. Dupont J, Pereira C, Medeira A, et al. Permanent neonatal diabetes mellitus due to KCNJ11 mutation in a Portuguese family: transition from insulin to oral sulfonylureas. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(3-4). doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2011-0191>
16. Ellard S, Lango Allen H, De Franco E, et al. Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing. *Diabetologia.* 2013;56(9):1958-1963. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2962-5>
17. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(Supplement_1):S8-S16. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-S005>
18. Lyssenko V, Groop L, Prasad RB. Genetics of Type 2 Diabetes: It Matters From Which Parent We Inherit the Risk. *Rev Diabet Stud.* 2015;12(3-4):233-242. doi: <https://doi.org/10.1900/RDS.2015.12.233>
19. Lyssenko V, Nagorny CLF, Erdos MR, et al. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat Genet.* 2009;41(1):82-88. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.288>
20. Boesgaard TW, Grarup N, Jørgensen T, et al. Variants at DGKB/TMEM195, ADRA2A, GLIS3 and C2CD4B loci are associated with reduced glucose-stimulated beta cell function in middle-aged Danish people. *Diabetologia.* 2010;53(8):1647-1655. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1753-5>
21. Nielsen T, Sparsø T, Grarup N, et al. Type 2 diabetes risk allele near CENTD2 is associated with decreased glucose-stimulated insulin release. *Diabetologia.* 2011;54(5):1052-1056. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2054-3>
22. Steinhorsdottir V, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics.* 2007;39(6):770-775. doi: <https://doi.org/10.1038/ng2043>
23. Voight BF, Scott LJ, Steinhorsdottir V, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet.* 2010;42(7):579-589. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.609>
24. Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. Генетические основы сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет.* — 2013. — Т. 16. — №4. — С. 11-16. [Bondar IA, Shabelnikova OYu. Genetic basis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2013;16(4):11-16 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2013411-16>
25. Grant SFA. The TCF7L2 Locus: A Genetic Window Into the Pathogenesis of Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(9):1624-1629. doi: <https://doi.org/10.2337/dci19-0001>
26. Yi F, Sun J, Lim GE, et al. Cross Talk between the Insulin and Wnt Signaling Pathways: Evidence from Intestinal Endocrine L Cells. *Endocrinology.* 2008;149(5):2341-2351. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2007-1142>
27. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Ахмедова З.Г. Клинические аспекты эффективности инкретиновой терапии (wnt-патогенетический путь и полиморфизм гена TCF7L2) // *Российский медицинский журнал.* — 2016 — Т. 22. — №1. — С. 47-51. [Ametov AS, Kamynina LL, Akhmedova ZG. Clinical aspects of the effectiveness of incretin therapy (wnt- pathogenetic pathway and TCF7L2 gene polymorphism). *Russian medical journal.* 2016;22(1):47-51. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2016-22-1-47-51>
28. Ip W, Shao W, Chiang YA, Jin T. The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 is upregulated by insulin and represses hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol Metab.* 2012;303(9):E1166-E1176. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00249.2012>
29. Yi F, Brubaker PL, Jin T. TCF-4 Mediates Cell Type-specific Regulation of Proglucagon Gene Expression by β -Catenin and Glycogen Synthase Kinase-3 β . *J Biol Chem.* 2005;280(2):1457-1464. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M411487200>
30. Franks PW, Poveda A. Lifestyle and precision diabetes medicine: will genomics help optimise the prediction, prevention and treatment of type 2 diabetes through lifestyle therapy? *Diabetologia.* 2017;60(5):784-792. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4207-5>
31. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes Care.* 2014;37(Supplement_1):S14-S80. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-S014>
32. Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, et al. TCF7L2 Polymorphisms and Progression to Diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med.* 2006;355(3):241-250. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062418>
33. Franks PW. Gene \times Environment Interactions in Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2011;11(6):552-561. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-011-0224-9>
34. Franks PW, Pearson E, Florez JC. Gene-Environment and Gene-Treatment Interactions in Type 2 Diabetes: Progress, pitfalls, and prospects. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1413-1421. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-2211>
35. Florez JC. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: precision medicine or discovery tool? *Diabetologia.* 2017;60(5):800-807. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4227-1>
36. Zhou K, Yee SW, Seiser EL, et al. Variation in the glucose transporter gene SLC2A2 is associated with glycemic response to metformin. *Nat Genet.* 2016;48(9):1055-1059. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.3632>
37. Engelbrechtsen L, Andersson E, Roepstorff S, et al. Pharmacogenetics and individual responses to treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. *Pharmacogenomics.* 2015;25(10):475-484. doi: <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000160>
38. Franks PW, Pearson E, Florez JC. Gene-environment and gene-treatment interactions in type 2 diabetes: Progress, pitfalls, and prospects. *Diabetes Care.* 2013. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-2211>
39. Zeevi D, Korem T, Zmora N, et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell.* 2015;163(5):1079-1094. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.11.001>
40. Wang T, Heianza Y, Sun D, et al. Improving adherence to healthy dietary patterns, genetic risk, and long term weight gain: gene-diet interaction analysis in two prospective cohort studies. *BMJ.* January 2018;j5644. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j5644>
41. Qi Q, Chu AY, Kang JH, et al. Sugar-Sweetened Beverages and Genetic Risk of Obesity. *N Engl J Med.* 2012;367(15):1387-1396. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203039>
42. Ingelsson E, McCarthy MI. Human Genetics of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Genomic Precis Med.* 2018;11(6). doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002090>
43. Ashley EA. Towards precision medicine. *Nat Rev Genet.* 2016;17(9):507-522. doi: <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.86>
44. Sagen JV, Raeder H, Hathout E, et al. Permanent Neonatal Diabetes due to Mutations in KCNJ11 Encoding Kir6.2: Patient Characteristics and Initial Response to Sulfonylurea Therapy. *Diabetes.* 2004;53(10):2713-2718. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.10.2713>
45. Mannino GC, Andreozzi F, Sesti G. Pharmacogenetics of type 2 diabetes mellitus, the route toward tailored medicine. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(3):e3109. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3109>
46. McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet.* 2008;9(5):356-369. doi: <https://doi.org/10.1038/nrg2344>
47. Gaulton KJ, Ferreira T, Lee Y, et al. Genetic fine mapping and genomic annotation defines causal mechanisms at type 2 diabetes susceptibility loci. *Nat Genet.* 2015. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.3437>
48. Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Патофизиологические аспекты развития гестационного сахарного диабета // *Российский медицинский журнал.* — 2019. — №10(II). — С. 86-92. [Demidova TYu, Ushanova FO. Pathophysiological aspects of the development of gestational diabetes. *Russian Medical Journal* 2019;10(II):86-92 (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Зенина Светлана Геннадьевна**, ассистент [**Svetlana G. Zenina**, MD, assistant] адрес: Россия, 109263, Москва, ул. Шкулева, д. 4, кор. 1. [address: 4/1, Shkuleva str., 109263 Moscow, Russian Federation];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1736-3524>; eLibrary SPIN: 7327-6450; e-mail: zenina.sg@gmail.com

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор [Tatyana Yu. Demidova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Зенина С.Г., Демидова Т.Ю. Молекулярно-генетические особенности развития сахарного диабета и возможности персонализации терапии // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №5. — С. 467–474. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12486>

TO CITE THIS ARTICLE:

Zenina SG, Demidova TYu. Molecular genetic features of the diabetes mellitus development and the possibility of precision therapy. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(5):467-474. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12486>