

Значение результатов полногеномных исследований для первичной профилактики сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Персонализированный подход

Дедов И.И., Смирнова О.М., Кононенко И.В.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

Метод исследований общегеномных ассоциаций (*Genome-Wide Association Studies – GWAS*) уверенно становится основой для поиска генов-кандидатов моногенных и мультифакторных заболеваний, включая сахарный диабет 1 и 2 типа, ишемическую болезнь сердца, ожирение, заболевания сосудов и другие. К настоящему времени открыто более 40 локусов, ассоциированных с сахарным диабетом 2 типа (СД2), установлены генетические факторы предрасположенности в отношении сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты *GWAS* позволяют в ряде случаев не только понять патофизиологические основы заболеваний, но и могут служить толчком для создания новых лекарственных препаратов. Вместе с тем, закономерно возникает вопрос о возможности применения накопленных знаний для прогнозирования развития заболеваний, в том числе СД2 и его сосудистых осложнений. В обзоре представлены литературные данные о возможностях использования результатов *GWAS* для расчета риска развития СД и сердечно-сосудистых заболеваний. Определение индивидуального генетического риска позволит проводить первичную профилактику заболеваний и в ближайшее время, по всей видимости, будет являться основой персонализированной предиктивной медицины.

Ключевые слова: сахарный диабет; сердечно-сосудистые заболевания; исследования общегеномных ассоциаций; риск развития, прогнозирование

Significance of the results of genome-wide association studies for primary prevention of type 2 diabetes mellitus and its complications. Personalised approach.

I.I. Dedov, O.M. Smirnova, I.V. Kononenko
Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

The method of *Genome-Wide Association Studies (GWAS)* steadily becomes the basis for searching for candidate genes of monogenic and multifactorial diseases, including type 1 and 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, obesity, vascular diseases, and others. To date, approximately 40 loci associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM) have been identified and genetic predisposition factors for cardiovascular diseases have been determined. In some cases, the *GWAS* results not only enable understanding of the pathophysiologic basis for diseases, but also may give rise to new drugs. However, the question naturally arises about the possibility of implementing the accumulated knowledge to predict the development of diseases, including T2DM and its vascular complications. This review summarises the literature data on the possibilities to use the *GWAS* results to calculate the risk of developing diabetes and cardiovascular diseases. Determination of the individual genetic risk will allow for the primary prevention of diseases and will apparently be the basis of personalised predictive medicine in the near future.

Keywords: diabetes mellitus; cardiovascular diseases; genome-wide association studies; risk of development; prediction

DOI: 10.14341/DM2014210-19

Одним из новых направлений развития здравоохранения в нашей стране провозглашен принцип «4П Медицина» [1]. Его основателем считается профессор Лерой Худ, руководитель Института системной биологии (США), который предложил основные принципы и название нового направления здравоохранения. 4П-медицина основывается на четырех базовых принципах:

- предиктивности (предсказательности), позволяющей прогнозировать заболевания на основе индивидуальных особенностей генома (создание вероятностного

прогноза здоровья на основании генетических исследований);

- превентивности (фр. *préventif*, от лат. *praevenio* – опережаю, предупреждаю), работающей на опережение и позволяющей предотвращать появление заболеваний с помощью их профилактики;
- персонализации, основанной на индивидуальном подходе к каждому больному, что, помимо прочего, предполагает создание уникального генетического паспорта для лечения и контроля за здоровьем пациента;

- партисипативности (участия, партнерства), основанной на широком сотрудничестве врачей различных специальностей и пациентов, а также на превращении пациента из субъекта лечения в объект лечебного процесса.

Данный подход во многом связан с двумя важнейшими научно-техническими достижениями: выполнением проекта «Геном человека» и созданием технических решений для активного использования широкогеномных молекулярно-генетических исследований. В 2009 г. под редакцией члена-корреспондента РАМН, д.м.н., профессора В.С. Баранова вышла книга «Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины» [2], в которой авторы четко дают понять, что основы превентивной персонализированной медицины строятся на знаниях индивидуальных особенностей структуры генома, расшифровка которого стала доступна в последние десятилетия.

Проблемы профилактики сахарного диабета (СД) и его осложнений на сегодняшний день являются одной из основных медико-социальных задач.

Количество больных СД растет с каждым годом и уже сегодня достигло масштабов эпидемии. Современные основы профилактики СД строятся на выявлении факторов риска заболевания и воздействия на них. Так, основными факторам риска развития СД 2 типа (СД2) являются [3]: возраст старше 45 лет, избыточная масса тела и ожирение (особенно висцеральный тип), снижение физической активности, наличие СД у родственников, этнические особенности, гестационный диабет в анамнезе (или вес ребенка при рождении более 4500 г), а также наличие таких состояний, как нарушение гликемии натощак или нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия, дислипидемия (холестерин ЛПВП $\leq 0,9$ ммоль/л и/или триглицериды $\geq 2,82$ ммоль/л), синдром поликистозных яичников, сердечно-сосудистые заболевания. Избыточная масса тела и ожирение являются основными факторами риска развития СД2, в связи с чем активная диагностика состояния углеводного обмена показана всем лицам с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м² при наличии у них хотя бы одного из вышеперечисленных факторов.

Вместе с тем такие состояния, как нарушение гликемии натощак или нарушение толерантности к глюкозе, нарушения углеводного обмена во время беременности, ожирение, дислипидемия, – по сути уже являются самостоятельными патологическими процессами, требующими лечения.

Подобно большинству мультифакторных заболеваний, риск развития СД2 находится под влиянием как генетических факторов, так и факторов внешней среды. Быстрые темпы урбанизации, преобладание сидячего образа жизни, изменения характера питания во многом являются причиной нарастающей эпидемии ожирения и вслед за ним СД2 [4].

Вклад генетических факторов в развитие заболевания не вызывает никаких сомнений. На это указывает и высокий уровень конкордантности СД2 у монозиготных

близнецов, и семейный характер наследования. Однако трудности изучения генетических основ СД2 связаны с полигенным характером заболевания, когда множество генов вовлечены в развитие патологического процесса, при этом регулируемые этими генами процессы находятся в тесном взаимодействии между собой. Существование эпистатических взаимодействий может изменять вклад генов-кандидатов в генез заболевания при различных внешних воздействиях. Помимо этого, генетическими особенностями СД2 являются: неустойчивая пенетрантность (от 10 до 40%), высокая частота аллелей со слабым или средним эффектом предрасположенности к заболеванию (Odds Ratio 1,1–1,5) [5].

Значительный прорыв в изучении генетической предрасположенности к СД и его осложнениям был сделан благодаря проведению полногеномных исследований и активному внедрению метода исследования общегеномных ассоциаций (Genome-Wide Association Studies – GWAS).

Вклад результатов полногеномных исследований в генетику СД2

Современные технологии (компании Illumina, Affimetrix и др.) позволяют создавать так называемые чипы высокого разрешения, которые обеспечивают исследование от 300 000 до 2 000 000 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP – single nucleotide polymorphism) для индивидуальной ДНК. SNP – замена одного единственного нуклеотида в определенной последовательности ДНК. Теоретически SNP наблюдается с частотой 1 на 100–300 нуклеотидов. При такой частоте SNP наилучшим образом удовлетворяет всем требованиям, которые предъявляются к маркерам для широкомасштабных исследований сцепления. В ряде случаев SNP может быть собственно мутацией, обуславливающей наследственное заболевание [6].

Несколько миллионов SNP было обнаружено и подтверждено в ходе Международного проекта «Гаплоидный геном» (HapMap). Первоначально по проекту HapMap было проведено генотипирование 270 лиц из 4 популяций. Результатом проекта стало создание гаплоидной карты SNP, содержащей информацию о распределении и частотах маркерных SNP в изученных популяциях. К настоящему моменту выполнено уже 1000 геномных проектов, что значительно увеличило информацию, и уже более 5 млн SNP могут быть рассмотрены в текущих GWAS [7].

Сопоставление частот соответствующих аллелей у больных и здоровых индивидов позволяет идентифицировать все SNP и, соответственно, все гены и ДНК-локусы, ассоциированные с конкретной болезнью, т.е. выяснить специфический генетический профиль мультифакторного заболевания. Тот факт, что конкретный SNP присутствует с более высокой частотой в группе заболевания, чем в группе контроля, предполагает, что данный SNP ассоциируется с болезнью. Данные исследования проводятся по принципу слу-

чай-контроль и включают в анализ иногда до нескольких десятков тысяч наблюдений, что является основанием для использования полученных результатов в медицинской практике.

Исследование общегеномных ассоциаций (GWAS) не требует гипотезы о происхождении или механизме заболевания или признака, а основывается на выявлении корреляции между фенотипом и генетическим маркером или набором маркеров. Классические исследования, в противоположность GWAS, по изучению ассоциации генов-кандидатов с заболеванием строятся на предположении, что изучаемый ген должен быть связан с данной патологией, т.е. требуют первоначальной гипотезы.

Одним из несомненных преимуществ GWAS является то, что полученные результаты об ассоциации тех или иных SNP с заболеванием позволяют высказывать предположения об участии соответствующих генов в патогенезе его развития. При этом вопросы механизмов влияния каждого из генов, их вклада в сложную цепочку патологических процессов являются в ряде случаев уже следующей задачей. Можно утверждать, что в настоящее время технология GWAS уверенно становится основной для поиска генов-кандидатов всех моногенных и мультифакторных заболеваний, включая СД 1 и 2 типа, ИБС, ожирение, заболевания сосудов и др.

Первое GWAS-исследование СД2 было проведено во Франции и включало 661 больного и 614 лиц контрольной группы. Это исследование установило связь ряда однонуклеотидных полиморфных маркеров с СД2 и тем самым выявило гены, ассоциированные с заболеванием: *SLC30A8*, *HHEX*, *LOC387761*, *EXT2*. Также была подтверждена ассоциация СД с геном *TCF7L2*, полученная ранее [8]. Спустя короткое время были подтверждены ассоциации с СД2 генов *SLC30A8*, *HHEX* и идентифицирован новый ген – *CDKAL1* [9]. В это же время (публикации относятся к 2007 г.) три сотрудничающих группы – Wellcome Trust Case Control Consortium / United Kingdom Type 2 Diabetes Genetics consortium (WTCCC/UKT2D), Finland-United States Investigation of NIDDM (FUSION) и Diabetes Genetics Initiative (DGI) опубликовали данные, подтверждающие связь генов *SLC30A8* и *HHEX* с СД2, а также об ассоциации с заболеванием новых генов: *CDKAL1*, *IGF2BP2*, *CDKN2A/B*. Связь новых генетических локусов и известных ранее вариантов генов *PPARGP12A*, *KCNJ11* и *E23K* с СД2 была подтверждена множеством исследований, включавших европейские и неевропейские популяции.

Дополнительно к этим локусам WTCCC/UKT2D исследование установило взаимосвязь определенных вариантов гена *FTO* с СД2, однако затем было показано, что данный эффект во многом связан с увеличением массы тела.

В дальнейших исследованиях были предприняты попытки увеличения размера выборки с целью выявления новых генетических локусов с меньшим эффектом предрасположенности к заболеванию. Указанные три крупные компании объединили свои данные для формирования единого консорциума – Diabetes Genetics Replication and

Meta-analysis (DIAGRAM) consortium. Было идентифицировано 5 новых локусов – *JAZF1*, *CDC123/CAMK1D*, *TSPAN/LGR5*, *THADA*, *ADAMSTS9*. В анализ было включено 4549 больных СД2 и 5579 лиц контрольной группы, всего проанализировано 2,2 млн однонуклеотидных полиморфизмов [10].

В настоящее время наблюдается объединение больших когорт больных СД2 для проведения подобных исследований, что уже позволило проанализировать более чем 22 000 лиц в Европе. В недавних исследованиях было проанализировано 2 426 886 аутосомных SNP, а также некоторые SNP X-хромосомы с целью изучения ассоциации с СД2. Было обнаружено еще 12 локусов, показавших значимую ассоциацию с СД2 ($P < 5 \times 10^{-8}$) [11].

К настоящему времени открыто более 40 локусов предрасположенности к СД2, при этом большинство из них с помощью GWAS.

Установлена роль в патогенезе заболевания в отношении многих выделенных генов. В частности, гены *TCF7L2* и *HHEX* – транскрипционные факторы, регулирующие активность других генов [12]. Исследования на животных показали, что отсутствие этих генов подавляет работу поджелудочной железы. Ген *EXT2* играет роль в развитии эмбриона и многих органов, включая поджелудочную железу. И, наконец, ген *SLC30A8* вырабатывает белок ZnT8, который принимает участие в переносе цинка, который, в свою очередь, позволяет молекулам инсулина закрепиться в β -клетках поджелудочной железы [13].

В ранее выполненных клинических исследованиях было показано, что низкий вес ребенка при рождении является фактором риска развития у него СД2. Результаты исследования Helsinki Birth Cohort Study позволили предположить наличие ассоциации генов *HHEX-IDE*, *CDKN2A/2B* и *JAZF1c* с низким весом ребенка при рождении [14].

Результаты GWAS позволяют не только в большей мере понять патофизиологические механизмы СД2, но и могут служить толчком для создания новых лекарственных препаратов. Было показано, что определенные варианты гена *TCF7L2* ассоциируются с различными клиническими эффектами при введении аналогов глюкагоноподобного пептида-1 [15], а варианты гена *OCT1* – с различными клиническими эффектами при приеме метформина [16]. Вместе с тем опубликованы результаты исследования, указывающие на ассоциацию полиморфного маркера rs11212617 в локусе, расположенного рядом с геном атаксии телеангиэктазии (АТМ) с клиническими эффектами при приеме метформина [17]. В отношении генов *PPARG* и *KCNJ11*, являющихся генами-кандидатами предрасположенности к СД2, доказано, что они связаны со структурами, являющимися мишенями для сахароснижающих препаратов: тиазолидиндионов и производных сульфонилмочевины [18, 19]. Однако данные в отношении связи определенных полиморфных маркеров с метаболизмом как метформина, так и других сахароснижающих средств, на сегодняшний день неоднозначны и не могут быть применимы для определения

индивидуального прогноза в отношении действия сахароснижающих препаратов.

Одним из недостатков методологии исследования SNP является то, что последующее выяснение этиологического варианта внутри ассоциированного локуса может быть непростой задачей. Например, ген *IL2RA* примыкает к гену *IL15RA*, другому возможному гену-кандидату для СД1 типа (СД1). Таким образом, становится возможным, что некий локус внутри определенной области может быть ассоциирован с заболеванием не потому, что он этиологически связан с ним, а в силу того, что оба эти локуса находятся в неравновесии по сцеплению [20].

Возможности использования результатов GWAS для прогнозирования развития СД2

Несомненно, возникает вопрос о возможности использования результатов, полученных в GWAS, для расчета риска развития СД2 и его профилактики. Наглядным примером возможности использования генетического тестирования для прогнозирования развития СД2 являются результаты исследования Diabetes Prevention Program (DPP) [21]. Было достоверно доказано, что лица, имеющие аллельный вариант ТТ полиморфного маркера rs7903146 гена *TCF7L2* имели более высокий риск перехода стадии нарушенной толерантности к глюкозе в СД2, чем носители аллельного варианта СС (HR- 1,55; 95% CI 1,20–2,01; P<0,001). Причем эффект влияния генотипа был более выражен в группе, получавшей плацебо, чем в группах с модификацией образа жизни или получавших метформин. ТТ генотип ассоциировался со снижением секреции инсулина, но не с показателями инсулинорезистентности. Аналогичные результаты были получены для маркера rs12255372 гена *TCF7L2*.

О важности изучения индивидуальной генетической предрасположенности к развитию СД2 свидетельствуют результаты двух дополняющих друг друга крупных исследований. Первое исследование показывает существование четкой зависимости риска развития СД2 от уровня глюкозы натощак [22]. С 1 января 1997 г. по 31 ноября 2000 г. была сформирована когорта из 46 578 человек, у которых уровень глюкозы плазмы натощак был ниже 100 мг/дл (5,55 ммоль/л). Данная группа лиц наблюдалась до 30 апреля 2007 г. Регистрировались все случаи смерти и развития СД. После завершения наблюдения все первоначально взятые под наблюдение 46 578 человек были подразделены на 4 категории в зависимости от первоначально установленного уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН), в частности: <85 мг/дл (4,7 ммоль/л), 85–89 мг/дл (4,7–4,94 ммоль/л), 90–94 мг/дл (5–5,2 ммоль/л) и 95–99 мг/дл (5,3–5,5 ммоль/л). За время наблюдения было диагностировано 1854 случая впервые выявленного СД2. Среднее время развития заболевания составило 54,6 месяцев от начала наблюдения. Далее, используя Cox regression analysis, был рассчитан риск развития СД2 в указанных группах с учетом возраста, пола,

ИМТ, артериального давления, липидов крови, курения, сердечно-сосудистой патологии. Было установлено, что, независимо от указанных выше общеизвестных клинических факторов риска, уровень ГПН является самостоятельным фактором риска развития СД2, и каждый последующий более высокий уровень ГПН повышает риск диабета на 6% (соотношение шансов – HR 1,06 (95% CI, 0,5–1,07, P<0,0001)). Было установлено, что в группе пациентов с ГПН<85 мг/мл (4,7 ммоль/л) риск развития СД2 составил 3,1/1000 (95% CI 2,6–3,1), тогда как у пациентов с уровнем ГПН 95–99 мг/мл (5,3–5,5 ммоль/л) риск составил 9,9/1000 (95% CI 9,3–10,0). То есть между указанными группами относительный риск увеличивается почти в 3 раза, и все это при изменении ГПН в пределах нормальных значений.

Второе крупное исследование [23] было направлено на изучение влияния индивидуального генотипа на уровни глюкозы крови натощак у здоровых детей и подростков. На основании клинико-генетического обследования было показано наличие достоверной ассоциации полиморфизмов генов *ADCY5* (rs11708067), *CRY2* (rs11605924), *GLIS3* (rs7034200), *PROX1* (rs340874), *SLC2A2* (rs1920090), *G6PC2* (rs560887), *MTNR1B* (rs10830963), *SLC30A8* (rs1326624), *GCK* (rs4607517) с уровнем глюкозы натощак. Всего выделено 16 SNP. При сравнении детей и подростков с низким и высоким генетическим риском, различие в показателях ГПН составляло 0,25 ммоль/л (95% CI 0,15–0,35). Анализ взвешенных рисков показал увеличение уровня глюкозы натощак на 0,026 ммоль/л (0,021–0,031) для каждого негативного аллеля указанных генов. При этом влияние данных маркеров на уровень глюкозы натощак не зависит от возраста. Мета-анализ 6 исследований, проведенных в Европе, с участием в общей сложности 6000 мальчиков и девочек в возрасте 9–16 лет показал, что новые локусы, ассоциированные в GWAS с уровнем ГПН у взрослых, также ассоциируются с ГПН у здоровых детей и подростков. Принимая во внимание результаты приведенного выше исследования, демонстрирующего взаимосвязь риска развития СД от уровня ГПН, становится очевидным влияние данных локусов на риск развития СД2. У детей и подростков, имеющих аллели генов *G6PC2*, *MTNR1B*, *GCK*, *uGLIS3*, ассоциированные с повышением ГПН, также наблюдалось снижение функции β-клеток, оцененной с помощью НОМА-модели.

Исследования, посвященные возможности прогнозирования риска развития СД2 на основании расчета генетического риска, ведутся на протяжении уже почти 10 лет. Некоторые из них, такие как Framingham Offspring Study, Malmö Preventive Project и Botnia Study [24, 25] не показали преимущества прогнозирования риска развития заболевания с учетом генетического риска. При этом в анализ было включено от 11 до 20 локусов, ассоциированных с СД2. Вместе с тем, было высказано предположение, что расчет генетического риска развития заболевания, генетическое тестирование могут быть более полезными у молодых лиц до развития у них фенотипических признаков, являющихся факторами риска

СД2. Так, повторный анализ Framinghajn Offspring Study, недавно проведенный de Miguel-Yanes и коллегами [26], показал, что расчет генетического риска развития СД более значим для лиц моложе 50 лет, при этом оценивался вклад уже 40 локусов, ассоциированных с СД.

В большинстве исследований, охватывающих, как правило, от нескольких тысяч до десяти тысяч участников, анализируется ассоциация SNP с доступными и общепринятыми показателями функции β -клеток и инсулинорезистентности, полученными, как правило, при пероральном глюкозотолерантном тесте. Используются такие критерии, как уровень глюкозы и инсулина натощак, на 30-й минуте теста, индекс Matsuda, площадь под кривой секреции инсулина. Однако следует помнить, что индексы, полученные на основании этого теста, не позволяют судить о механизмах нарушения усвоения глюкозы тканями, не дают информации о нарушенной секреции глюкагона, о возможном влиянии инкретиннов на постпрандиальную гликемию. Возможно, это является одним из возможных объяснений, почему большинство локусов, ассоциированных с СД2 по результатам GWAS, взаимосвязаны с нарушением секреции инсулина, а не с его действием [27–29].

Стратегия профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, основанная на расчете суммарного сердечно-сосудистого риска

Самостоятельной проблемой СД является развитие сосудистых осложнений или прогрессирование уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких, как ИБС, инфаркт миокарда, заболевания периферических сосудов, артериальная гипертензия. Именно они чаще всего являются причиной инвалидизации и смертности больных СД. В Европейских клинических рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2012 г. отражены следующие основные положения профилактики ССЗ [30]:

- ССЗ возникают как у мужчин, так и у женщин; из всех смертей в Европе, произошедших в возрасте до 75 лет, они у 42% женщин и 38% мужчин связаны с ССЗ;
- смертность от ССЗ меняется: стандартизированные по возрасту показатели снижаются в большинстве европейских стран, но остаются высокими в странах Восточной Европы;
- профилактика эффективна: снижение смертности от ИБС на 50% связано с воздействием на факторы риска и на 40% – с улучшением лечения;
- профилактические мероприятия должны продолжаться всю жизнь, от рождения (если не ранее) до глубокой старости;
- стратегии профилактики популяционные и высокого риска должны дополнять друг друга; подход, ограниченный влиянием на лиц высокого риска, будет менее эффективным; по-прежнему необходимы образовательные программы для населения.

Одним из основных инструментов для прогнозирования и первичной профилактики ССЗ является расчет суммарного сердечно-сосудистого риска. Существующие системы оценки рисков развития ССЗ разработаны как для больных СД, так и для общей популяции. Однако для больных СД их значительно меньше. Как правило, национальные руководства по лечению ССЗ предполагают, что должен быть оценен индивидуальный сердечно-сосудистый риск (ССР) пациента, и лечение по страховой медицине будет проводиться пациентам с высоким риском ССЗ [31, 32]. Вычисление риска сердечно-сосудистых заболеваний, вероятно, останется частью процесса определения приоритетов терапии.

Системы оценки рисков ССЗ были разработаны в результате анализа крупных популяционных исследований. Всего с этой целью было проведено 17 исследований (15 в США и Европе и 2 в Китае). Численность анализируемых когорт составляла от 1500 до 205 178 человек, с продолжительностью от 4,7 до 25 лет. Среди больных СД2 было проведено 8 исследований, 9 других – в общей популяции. Большинство систем оценки рисков включали такие классические факторы, как возраст, пол, курение, артериальное давление и уровень холестерина [33].

Существует несколько моделей оценки суммарного ССР. Они созданы на основании проспективных исследований и имеют аналогичные названия. Фрамингемская шкала – это первая модель суммарного ССР, разработанная на основании самого продолжительного исследования Framingham Heart Study, продолжавшегося с 1949 по 1984 гг. Были определены факторы риска ИБС, инсульта, внезапной смерти и сердечной недостаточности. Разработанная шкала риска позволяет прогнозировать данные события в ближайшие 10 лет как у мужчин, так и у женщин. При расчете риска учитывались 5 факторов: 2 немодифицируемых – пол и возраст и 3 модифицируемых – курение, уровень систолического АД и уровень общего холестерина. Более точные данные по определению суммарного риска дает математическая модель PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster) в виде компьютерной программы CERCA (Coronary Events Risk Calculator), разработанная на основании проспективного исследования с аналогичным названием [34]. Эта модель оценивает риск развития осложнений ИБС, а именно инфаркта миокарда и внезапной смерти в ближайшие 8 лет у мужчин и у женщин в постменопаузе. Было выделено уже 9 факторов риска: немодифицируемые – возраст, инфаркт миокарда в анамнезе, наследственная отягощенность и 5 модифицируемых – курение, систолическое АД, общий холестерин, низкий уровень ЛПВП, наличие СД.

Европейским обществом кардиологов на основании данных проспективных исследований, проведенных в 12 странах Европы, в том числе и в России с участием 205 тысяч больных, продолжительностью 27 лет, разработана Европейская модель SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation [30]. В отличие от Фрамингемского исследования, в котором оценивался 10-летний риск развития как смертельных, так и несмертельных коро-

нарных событий, европейская модель SCORE определяет 10-летний риск именно всех фатальных событий, связанных с атеросклерозом и артериальной гипертензией, в том числе инфаркта миокарда, инсульта, поражений периферических артерий. Для расчета суммарного риска использовались те же факторы, что и во Фрамингемском исследовании. Согласно модели SCORE, очень высокий риск фатальных событий имеют лица:

- с уже установленным ССЗ, с перенесенным инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом, перенесшие сосудистые операции и другие манипуляции по реваскуляризации;
- больные СД (1 и 2) с одним и более факторов сердечно-сосудистого риска и/или поражением органов мишеней (микроальбуминурия 30–300 мг/сут);
- пациенты с тяжелой формой хронической болезни почек (ХБП) (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²);
- вычисленный по SCORE 10-летний риск фатальных событий $\geq 10\%$.

Больные СД 1 или 2, но без факторов риска ССЗ или поражения органов мишеней, имеют высокий 10-летний риск фатальных событий ($\geq 5\%$ и $< 10\%$).

В результате популяционных исследований [35, 36] для больных СД были выделены следующие дополнительные факторы риска ССЗ: возраст на момент диагностики СД, длительность СД, показатели компенсации СД (гликированный гемоглобин и уровень гликемии натощак). Однако поиск моделей для прогнозирования ССР у пациентов с СД2 не прекращается и по сей день. Так, в хорошо известном каждому диабетологу исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) была предложена модель для оценки 4-летнего риска ССЗ. Для анализа было отобрано 7168 участников, не имевших ранее ССЗ [30]. Во время наблюдения было зарегистрировано 473 основных сердечно-сосудистых событий. Возраст на момент постановки диагноза, длительность диабета, пол, импульс давления, лечение гипертензии, мерцательная аритмия, ретинопатия, HbA_{1c}, соотношение альбумина/креатинина в моче и уровня холестерина ЛПВП в исходном состоянии были значимыми предикторами сердечно-сосудистых событий.

Из всего вышесказанного видно, что при оценке риска ССЗ в большинстве случаев речь идет о летальных сердечно-сосудистых событиях ближайших 8–10 лет. При этом факторами риска, на которые предполагается воздействовать, являются уже хронические, прогрессирующие тяжелые заболевания – артериальная гипертензия, СД, дислипидемия. С таких позиций трудно говорить о первичной, ранней профилактике артериальной гипертензии, ИБС, атеросклероза другой локализации. Возникает необходимость прогнозирования ССЗ еще на доклинических стадиях. Необходимо также признать, что все системы прогнозирования риска являются неидеальными, и необходимо их внимательное применение квалифицированными специалистами.

Суммарный риск – это не исчерпывающее понятие, при этом значимость каждого конкретного фактора

Таблица 1

Возможные комбинации факторов риска развития фатальных ССЗ в течение 10 лет по SCORE [30]					
Пол	Возраст, лет	Холестерин, ммоль/л	Систолическое АД, мм рт.ст.	Курение	Риск, %
Жен.	60	8	120	Нет	2
Жен.	60	7	140	Да	5
Муж.	60	6	160	Нет	8
Муж.	60	5	180	да	21

риска неоднозначна. Так, при обследовании 87 869 мужчин с уже установленными заболеваниями коронарных артерий было выявлено, что 19,4% из них вообще не имеют ни одного из четырех главных факторов риска (гипертензия, курение, гиперхолестеринемия, диабет), 43% имеют только один фактор, 27,8% – два фактора, 8,9% – 3 фактора и только 0,9% – все 4 основных фактора риска [38]. Также значимость каждого отдельного фактора риска в развитии ССЗ и, следовательно, необходимость тех или иных лечебных мероприятий не всегда понятны. Из табл. 1 видно, что при расчете риска фатальных ССЗ по шкале SCORE уровень липидов в крови является незначимым фактором для женщин, которые принадлежат к группе низкого риска. Так, при уровне холестерина (ХС) 8 ммоль/л, но при нормальном уровне АД и отсутствии курения у женщин риск фатальных ССЗ может быть в 10 раз ниже, чем у мужчины курильщика того же возраста с артериальной гипертензией, но с уровнем ХС не выше 5 ммоль/л.

Все это указывает на необходимость поиска новых биохимических и генетических маркеров ССЗ. Интерес к последним обусловлен возможностью использования полученных результатов в более молодом возрасте, до развития даже начальных стадий заболевания, т.е. проводить действительно первичную профилактику ССЗ, в том числе у лиц не только с СД, но и на стадии нарушения толерантности к глюкозе или нарушения гликемии натощак.

Определение индивидуального генетического риска сердечно-сосудистых заболеваний – основа персонализированной предиктивной терапии

На сегодняшний день уже установлены генетические факторы предрасположенности в отношении перечисленных выше заболеваний, которые в значительной степени определяют их развитие (табл. 2).

В рамках проекта WTCCC в результате обследования 1988 больных с ССЗ и 5380 здоровых лиц контрольной группы было выделено 18 SNP полиморфизмов, достоверно ассоциированных с увеличением относительного риска развития ССЗ [39]. Значения относительного риска по каждому полиморфному маркеру составляли от 1,12 до 1,47. Девять SNP полиморфизмов традиционно ассоциируются с обменом липидов, а 9 были независимыми факторами риска ССЗ, в частности *MIA3*, *WDR12*, *MRAS*, *PHACTR1*, *MTHFD1L*, *CDKN2A/2B*, *CXCL12*,

Таблица 2

Генетические маркеры сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения	
Нозология	Гены
ИБС	<i>HNFA, MRAS, MTHFD1L, CDH13, SEZ6L, SMAD3, Intergenicrs 501120, rs3008621, rs1333049, rs2943634, rs383830, rs17411031</i>
Инфаркт миокарда	<i>CXCL12, MIA3, PCSK9, PHACTR1, SH2B3, WDR12, OR13G1, PRR4, Intergenicrs 646776, rs9982601, rs10757278</i>
Ожирение	<i>FTO, MC4R, INSIG2, PCSK1</i>
Заболевания периферических артерий	<i>CHRNA3</i>
Артериальная гипертензия	<i>VCAT1, PRARGCIA</i>

SMAD3, SLC5A3 (MRPS6). Была установлена линейная связь между количеством аллелей риска и риском развития ССЗ. Так, каждый негативный аллель увеличивал относительный риск развития ССЗ на 1,18 (1,15–1,22 95% ДИ). Суммарный (кумулятивный) риск развития ССЗ для анализируемых аллелей составил 2,21 (1,87–2,61 95% ДИ). С учетом средней встречаемости ССЗ в популяции увеличение вероятности ее развития в 2,21 раза позволяет предположить почти обязательное появление данной патологии у лиц с неблагоприятным геномом.

Как же соотносятся характер генетического риска развития ССЗ и уровень риска, рассчитанный на основании анализа клинических признаков? Для ответа на этот вопрос было проведено исследование с участием 1243 лиц, не имеющих на момент исследования ССЗ [40]. Оценка риска ИБС (инфаркт миокарда и внезапная сердечная смерть) осуществлялась двумя способами – на основании Фрамингемской шкалы рисков и генетической шкалы. Для расчета последней были использованы данные GWAS, а именно, – информация о 11 SNP, ассоциированных с ИБС. Оценка риска, рассчитанного после добавления данных об индивидуальном генетическом риске, привела к значимой реклассификации 10-летнего риска ИБС и не совпадала с данными, рассчитанными только на основании Фрамингемской шкалы рисков. Данное исследование не позволило количественно оценить точность реклассификации степени риска с учетом вклада генетического риска. Чтобы ответить на вопрос, поможет ли идентификация предрасполагающих SNP улучшить точность стратификации сердечно-сосудистого риска, и будет ли комплексный генетический риск для часто встречающихся заболеваний иметь клиническое применение, необходимо проведение дополнительных исследований.

Следует подчеркнуть, что установленные генетические предрасположенности развития заболеваний реализуются на протяжении всей жизни. Но их манифестация наблюдается в разные ее периоды и в различной степени и зависит не только от генома, но и от условий окружающей среды, режима питания, образа жизни.

Это предполагает проведение различных профилактических и реабилитационных мероприятий в отношении выявленных негативных генетических предрасположен-

ностей в течение всей жизни, с учетом возраста и развивающихся отклонений в состоянии здоровья.

Как и для других многофакторных заболеваний, генетические факторы, которые определяют индивидуальную предрасположенность к СД2, реализуются в определенных условиях, под действием определенных триггеров. Вместе с тем, в условиях одинакового образа жизни более предрасположенными к развитию СД2 будут лица, имеющие наибольшую генетическую предрасположенность, более высокий генетический риск заболевания. В исследовании Health Professionals' Follow-up Study [41], в котором приняли участие 1196 мужчин с СД2 и 1337 здоровых мужчин, была обнаружена значительная взаимосвязь между так называемой «западной» структурой питания, индивидуальным генетическим риском и риском развития СД2 (рис. 1). Индивидуальный генетический риск рассчитывался на основании анализа 10 SNP, ассоциированных с СД2. Характер питания оценивался с помощью опросника, охватывавшего качественную и количественную характеристику 40 групп продуктов. После проведенного многофакторного анализа были выделены две основных структуры питания: «западная» и «разумная». Для «западной» было характерно употребление таких продуктов, как обработанное мясо, красное мясо, сливочное масло с высоким содержанием жира, молочные продукты, яйца и продукты из очищенного зерна. «Разумное» питание характеризовалось потреблением большого количества овощей, фруктов, бобовых, продуктов из цельного зерна, рыбы и птицы. Было показано, что, несмотря на характер питания, т.е. при «западном» типе питания, риск развития СД2 определялся генетическим риском развития СД. Так, для мужчин с высоким генетическим риском развития СД (при наличии более 12 аллелей повышенного риска СД) на фоне «западной» структуры питания риск развития СД составил от 1,23 (95% CI 0,88–1,73) до 2,06 (95% CI 1,48–2,88) в зависимости от характера питания, а также таких факторов, как возраст, индекс массы тела, курение, употребление алкоголя, физическая активность, наличие СД у родственников. Среди мужчин же с более низким генетическим риском приверженность «западной» структуре питания не была достоверно связана с риском развития диабета. Было отмечено, что употребление именно красного мяса и мясopодуков в наибольшей степени повышает риск СД у мужчин с высоким генетическим риском (более 12 аллелей высокого риска), но не влияет на риск заболевания у лиц с меньшим генетическим риском (рис. 1).

Пока имеется мало данных, указывающих на то, что предоставление генетической информации сможет привести к изменению образа жизни пациента, изменить его отношение к своему здоровью. Возможно, что появление доступного генетического тестирования, выявление генетической предрасположенности окажется мощным мотивационным фактором и позволит направить основное внимание врача и пациента на профилактику как развития основного заболевания, так и его осложнений [42].

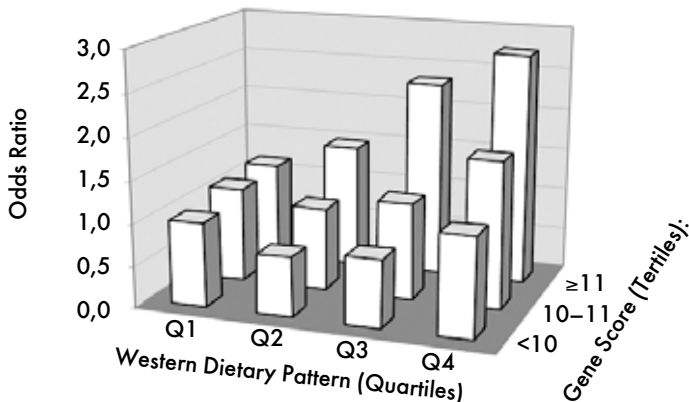


Рис. 1. Риск развития СД (отношение шансов) в зависимости от характера питания (Q-квартили) и степени генетического риска (<10, 10–11 и ≥12).

Заключение

Существующие на сегодняшний день технические возможности делают доступным проведение полногеномного сиквенса, т.е. позволяют установить индивидуальную последовательность нуклеотидов всех хромосом человека. Дальнейшие исследования должны быть направлены на понимание и анализ полученной информации, т.е. требуют проведения исследований, направленных на связь генетических маркеров с клиническими признаками. При этом генетическая информация должна быть собрана от лиц, имеющих документально подтвержденные заболевания или определенные состояния. Многие данные в этой области уже накоплены, однако дальнейшее понимание и практическое применение уже накопленных знаний не возможны без кооперации специалистов различных профессий: клиницистов, биохимиков, генетиков. Так, в 2010 г. был опубликован мета-анализ, целью которого был анализ наличия взаимосвязи между генетическими, биохимическими факторами и развитием ишемического инсульта и ИБС [43]. Авторы поставили перед собой задачи ответить на вопросы: имеют ли ишемический инсульт и ИБС общие генетические детерми-

нанты и какова сравнительная значимость генетических и биохимических маркеров в прогнозировании риска развития инсульта. В анализ было включено: 187 генетических исследований с участием 37 481 больных и 95 322 лиц контрольной группы (исследовали 43 полиморфизма 29 генов), 13 мета-анализов, посвященных генетическим детерминантам ИБС, 146 исследований (65 703 участника), описывающих взаимодействие генетических и биохимических факторов, и 28 исследований (46 928 участника), отражающих основные биохимические факторы риска ишемического инсульта. Большинство генетических ассоциаций показало совпадение уровня риска как для ишемического инсульта, так и ИБС, однако по некоторым генам были выявлены различия. Было доказано соответствие четырех основных генов, ассоциированных с инсультом, с биохимическими предикторами данного заболевания.

По мере того, как будет увеличиваться число подтвержденных корреляций между генетическими маркерами и клиническими признаками, оценка индивидуального генома человека будет более информативна. Можно выделить следующие основные задачи профилактической медицины не только будущего, но уже и настоящего:

- сформировать программу профилактики в отношении конкретных соматических заболеваний у лиц, имеющих генетическую предрасположенность к возникновению определенной болезни;
- прогнозировать развитие имеющегося соматического заболевания и проводить наиболее патогенетически правильное лечение с учетом выявленных генетических факторов;
- прогнозировать развитие осложнений при соматической патологии на основе расчета генетических рисков.

Информация о конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов в отношении данной статьи.

Список литературы

1. Доклад Первого заместителя председателя Комитета Государственной Думы по охране здоровья, заведующего кафедрой основ законодательства в здравоохранении Первого Московского медицинского университета имени И.М. Сеченова, академика РАМН Николая Федоровича Герасименко, Барнаул 2012. [Doklad Pervogo zamestitelya predsedatelya Komiteta Gosudarstvennoy Dumy po okhrane zdorovya, zaveduyushchego kafedroy osnov zakonodatelstva v zdravookhraneniі Pervogo Moskovskogo meditsinskogo universiteta imeni I.M. Sechenova akademika RAMN Nikolaya Fedorovicha Gerasimenko. Barnaul: 2012.]
2. Баранов ВС, Глотов АС, Иващенко ТЭ. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. Санкт-Петербург: Издательство Н-Л; 2009. [Baranov VS, Glotov AS, Ivashchenko TE. Genetic passport – the basis of individual and predictive medicine. Saint-Petersburg: Publisher N-L; 2009.]
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (6-й выпуск). Сахарный диабет. 2013;(1s):1–120. [Dedov II, Shestakova MV, Aleksandrov AA, Galstyan GR, Grigoryan OR, Esayan RM, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV (6th edition. Diabetes mellitus 2013; (1S):1–120.] DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/DM20131S1-121>
4. Hu FB. Globalization of Diabetes: The role of diet, lifestyle, and genes. Diabetes Care 2011;34(6):1249–1257. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-0442>
5. Smushkin G, Vella A. Genetics of type 2 diabetes. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. 2010;13(4):471–477. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0b013e32833a558d>

6. Гинтер ЕК. Медицинская генетика. Учебная литература для студентов медицинских вузов. Москва: «Медицина»; 2003. [Ginter EC. Medical Genetics. Books and textbooks for medical students. Moscow: Medicine; 2003.]
7. International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005;437(7063):1299–1320. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature04226>
8. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature05616>
9. Steinthorsdottir V, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Jonsdottir T, Walters GB, et al. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2007;39(6):770–775. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ng2043>
10. Imamura M, Maeda S. Genetics of type 2 diabetes: the GWAS era and future perspectives [Review]. *Endocr J* 2011;58(9):723–739. DOI: <http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.ej11-0113>
11. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, Morris AP, Dina C, Welch RP, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet* 2010;42(7):579–589. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.609>
12. Locke JM, Da Silva Xavier G, Rutter GA, Harries LW. An alternative polyadenylation signal in TCF7L2 generates isoforms that inhibit T cell factor/lymphoid-enhancer factor (TCF/LEF)-dependent target genes. *Diabetologia* 2011;54(12):3078–3082. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2290-6>
13. Chimienti F, Devergnas S, Favier A, Seve M. Identification and cloning of a beta-cell-specific zinc transporter, ZnT-8, localized into insulin secretory granules. *Diabetes* 2004;53(9):2330–2337. PubMed PMID: 15331542.
14. Pulizzi N, Lyssenko V, Jonsson A, Osmond C, Laakso M, Kajantie E, et al. Interaction between prenatal growth and high-risk genotypes in the development of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52(5):825–829. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1291-1>
15. Schafer SA, Tschritter O, Machicao F, Thamer C, Stefan N, Gallwitz B. Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms. *Diabetologia* 2007;50(12):2443–2450.
16. Shu Y, Sheardown SA, Brown C, Owen RP, Zhang S, Castro RA, et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *J. Clin. Invest* 2007;117(5):1422–1431. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/jci30558>
17. van Leeuwen N, Nijpels G, Becker ML, Deshmukh H, Zhou K, Stricker BHC, et al. A gene variant near ATM is significantly associated with metformin treatment response in type 2 diabetes: a replication and meta-analysis of five cohorts. *Diabetologia* 2012;55(7):1971–1977. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2537-x>
18. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkison WO, Willson TM, Kliewer SA. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J Biol Chem* 1995;270(22):12953–12956. DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.270.22.12953>
19. Sagen JV, Raeder H, Hathout E, Shehadeh N, Gudmundsson K, Baevre H, 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. PubMed PMID: 15448106.
20. Vella A, Cooper J, Lowe C, Walker N, Nutland S, Widmer B, et al. Localization of a Type 1 Diabetes Locus in the 12L2RA/CD25 Region by Use of Tag Single-Nucleotide Polymorphisms. *The American Journal of Human Genetics* 2005;76(5):773–779. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/429843>
21. Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, Pollin TI, de Bakker PIW, Shuldiner AR, et al. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J med* 2006;20:241–250.
22. Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. Normal fasting plasma glucose and risk of type 2 diabetes diagnosis. *Am J Med* 2008;121(6):519–524. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.02.026>
23. Barker A, Sharp SJ, Timpson NJ, Bouatia-Naji N, Warrington NM, Kanoni S, et al. Association of genetic Loci with glucose levels in childhood and adolescence: a meta-analysis of over 6,000 children. *Diabetes* 2011;60(6):1805–1812. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db10-1575>
24. Meigs JB, Shrader P, Sullivan LM, McAteer JB, Fox CS, Dupuis J, et al. Genotype Score in Addition to Common Risk Factors for Prediction of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(21):2208–2219. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa0804742>
25. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, et al. Clinical Risk Factors, DNA Variants, and the Development of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(21):2220–2232. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa0801869>
26. de Miguel-Yanes JM, Shrader P, Pencina MJ, Fox CS, Manning AK, Grant RW, et al. Genetic risk reclassification for type 2 diabetes by age below or above 50 years using 40 type 2 diabetes risk single nucleotide polymorphisms. *Diabetes Care* 2010;34(1):121–125. DOI: <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.2337/dc10-1265>
27. Stancáková A, Kuulasmaa T, Paananen J, Jackson AU, Bonycastle LL, Collins FS, et al. Association of 18 confirmed susceptibility loci for type 2 diabetes with indices of insulin release, proinsulin conversion, and insulin sensitivity in 5,327 nondiabetic Finnish men. *Diabetes* 2009;58(9):2129–2136. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db09-0117>
28. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control Over 30 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin and a Sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28(5):1083–1091. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.5.1083>
29. Staiger H, Machicao F, Fritsche A, Häring H. Pathomechanisms of Type 2 Diabetes Genes. *Endocrine Reviews* 2009;30(6):557–585. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/er.2009-0017>
30. Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012г.). Российский кардиологический журнал. 2012; 4(96), приложение 2. [European clinical guidelines for the prevention of cardiovascular disease (revision 2012). *Russian Journal of Cardiology* 2012;4(suppl 2).]
31. Winocour PH, Fisher M. Prediction of cardiovascular risk in people with diabetes. *Diabetic Medicine* 2003;20(7):515–527. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-5491.2003.00934.x>
32. Ul Haq I, Ramsay LE, Pickin DM, Yeo WW, Jackson PR, Payne JN. Lipid-lowering for prevention of coronary heart disease: what policy now. *Clin Sci (Lond)* 1996;91(4):399–413.
33. Chamnan P, Simmons RK, Sharp SJ, Griffin SJ, Wareham NJ. Cardiovascular risk assessment scores for people with diabetes:

- a systematic review. *Diabetologia* 2009;52(10):2001–2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1454-0>
34. Assmann G. Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. *Circulation* 2002;105(3):310–315. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/hc0302.102575>
35. Donnan PT. Derivation and Validation of a Prediction Score for Major Coronary Heart Disease Events in a U.K. Type 2 Diabetic Population. *Diabetes Care* 2006;29(6):1231–1236. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc05-1911>
36. Simmons RK, Coleman RL, Price HC, Holman RR, Khaw KT, Wareham NJ, et al. Performance of the UK Prospective Diabetes Study Risk Engine and the Framingham Risk Equations in Estimating Cardiovascular Disease in the EPIC- Norfolk Cohort. *Diabetes Care* 2009;32(4):708–713. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-1918>
37. Kengne AP, Patel A, Marre M, Travert F, Lievre M, Zoungas S, et al. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2011;18(3):393–398. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1741826710394270>
38. Khot UN. Prevalence of Conventional Risk Factors in Patients With Coronary Heart Disease. *JAMA* 2003;290(7):898–904. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.7.898>
39. Lluís-Ganella C, Subirana I, Lucas G, Tomás M, Muñoz D, Sentí M, et al. Assessment of the value of a genetic risk score in improving the estimation of coronary risk. *Atherosclerosis* 2012;222(2):456–463. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.03.024>
40. Ding K, Bailey KR, Kullo IJ. Genotype-informed estimation of risk of coronary heart disease based on genome-wide association data linked to the electronic medical record. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11(1):66–1186. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2261-11-66>
41. Qi L, Cornelis MC, Zhang C, van Dam RM, Hu FB. Genetic predisposition, Western dietary pattern, and the risk of type 2 diabetes in men. *American Journal of Clinical Nutrition* 2009;89(5):1453–1458. DOI: <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2008.27249>
42. Vassy JL. Can genetic information change patient behavior to reduce Type 2 diabetes risk. *Personalized Medicine* 2013;10(1):9–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.2217/pme.12.116>
43. Bentley P, Peck G, Smeeth L, Whittaker J, Sharma P. Causal relationship of susceptibility genes to ischemic stroke: comparison to ischemic heart disease and biochemical determinants. *PLoS One* 2010;5(2). DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0009136>

Дедов Иван Иванович

Смирнова Ольга Михайловна

Кононенко Ирина Владимировна

академик РАН, директор ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

к.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: shakhtarina@bk.ru