

От биобанкирования к персонализированной профилактике ожирения, сахарного диабета и метаболического синдрома

Ершова А. И.¹, Иванова А. А.¹, Киселева А. В.¹, Сотникова Е. А.¹, Мешков А. Н.^{1,2}, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. Москва, Россия

Растущая распространенность метаболических заболеваний требует поиска новых подходов к их профилактике и лечению. С каждым годом совершенствуются методы генной диагностики, которые позволяют идентифицировать лиц с наибольшим генетическим риском развития ожирения, сахарного диабета, неалкогольной жировой болезни печени и метаболического синдрома. В группах высокой наследственной предрасположенности возможно более раннее интенсивное профилактическое вмешательство. Шкалы генетического риска (ШГР) — один из основных инструментов современной генной диагностики. Они формируются на основании данных крупномасштабных исследований с участием сотен тысяч пациентов, в которых анализируются миллионы вариантов нуклеотидных последовательностей. Анализ биологических образцов такого количества пациентов стал возможным благодаря развитию биобанкирования, обеспечивающего единые стандарты сбора и хранения биообразцов. Масштабы генетических исследований, а вместе с ними и предсказательная точность ШГР, постоянно увеличиваются. Накоплено значительное количество научных данных, которые демонстрируют повышение эффективности профилактических мероприятий при использовании ШГР для стратификации риска. Это дает основания предполагать, что ШГР в обозримом будущем займут свое место в клинических рекомендациях и станут применяться в популяционных масштабах для выявления лиц с высокой наследственной предрасположенностью к развитию метаболического синдрома и его компонентов.

Растущая распространенность метаболических заболеваний требует поиска новых подходов к их профилактике и лечению. С каждым годом совершенствуются методы генной диагностики, которые позволяют идентифицировать лиц с наибольшим генетическим риском развития ожирения, сахарного диабета, неалкогольной жировой болезни печени и метаболического синдрома. В группах высокой наследственной предрасположенности возможно более раннее интенсивное профилактическое вмешательство. Шкалы генетического риска (ШГР) — один из основных инструментов современной генной диагностики. Они формируются на основании данных крупномасштабных исследований с участием сотен тысяч пациентов, в которых анализируются миллионы вариантов нуклеотидных последовательностей. Анализ биологических образцов такого количества пациентов стал возможным благодаря развитию биобанкирования, обеспечивающего единые стандарты сбора и хранения биообразцов. Масштабы генетических исследований, а вместе с ними и предсказательная точность ШГР, постоянно увеличиваются. Накоплено значительное количество научных данных, которые демонстрируют повышение эффективности профилактических мероприятий при использовании ШГР для стратификации риска. Это дает основания предполагать, что ШГР в обозримом будущем займут свое место в клинических рекомендациях и станут применяться в популяционных масштабах для выявления лиц с высокой наследственной предрасположенностью к развитию метаболического синдрома и его компонентов.

Ключевые слова: метаболические заболевания, сахарный диабет, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, шкала генетического риска, биобанк, GWAS (genome-wide association study).

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 09/11-2021

Рецензия получена 15/11-2021

Принята к публикации 22/11-2021



Для цитирования: Ершова А. И., Иванова А. А., Киселева А. В., Сотникова Е. А., Мешков А. Н., Драпкина О. М. От биобанкирования к персонализированной профилактике ожирения, сахарного диабета и метаболического синдрома. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3123. doi:10.15829/1728-8800-2021-3123

From biobanking to personalized prevention of obesity, diabetes and metabolic syndrome

Ershova A. I.¹, Ivanova A. A.¹, Kiseleva A. V.¹, Sotnikova E. A.¹, Meshkov A. N.^{1,2}, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, ²Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia

The growing prevalence of metabolic disorders creates an increasing demand for novel approaches to their prevention and therapy. Novel genetic diagnostic technologies are developed every year, which makes it possible to identify people who are at the highest genetic risk of diabetes, non-alcoholic fatty liver disease, and metabolic syndrome. Early intervention strategies can be used to prevent metabolic disorders in this group of people. Genetic risk scores (GRSs) are a powerful tool to identify people with a high genetic risk. Millions of genetic variants are analyzed in genome-wide association studies in order to combine them into GRSs. It has become possible to store and process such huge amounts of data with the help of biobanks, where biological samples are stored according to international standards. Genetic studies include more and more people every

year that increases the predictive power of GRSs. It has already been demonstrated that the use of GRSs makes future preventive measures more effective. In the near future, GRSs are likely to become part of clinical guidelines so that they can be widely used to identify people at high risk for metabolic syndrome and its components.

Keywords: metabolic disorders, diabetes, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, genetic risk score, biobank, GWAS (genome-wide association study).

Relationships and Activities: none.

Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Ivanova A. A.* ORCID: 0000-0002-2812-959X, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: annaivanova12121@yandex.ru

Тел.: +7 (926) 214-74-68

[Ершова А. И. — к.м.н., руководитель лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Иванова А. А.* — ординатор, ORCID: 0000-0002-2812-959X, Киселева А. В. — к.б.н., с.н.с., лаборатория молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Сотникова Е. А. — м.н.с., лаборатория молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-8395-4146, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, доцент кафедры общей и медицинской генетики медико-биологического факультета, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Sotnikova E. A. ORCID: 0000-0002-8395-4146, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: annaivanova12121@yandex.ru

Received: 09/11-2021

Revision Received: 15/11-2021

Accepted: 22/11-2021

For citation: Ershova A. I., Ivanova A. A., Kiseleva A. V., Sotnikova E. A., Meshkov A. N., Drapkina O. M. From biobanking to personalized prevention of obesity, diabetes and metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3123. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3123

ВНП — варианты нуклеотидных последовательностей, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, МС — метаболический синдром, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет, СД-2 — СД 2 типа, СТБ — соотношение окружности талии и бедер, СТБ_{ИМТ} — СТБ с поправкой на ИМТ, ФР — факторы риска, ШГР — шкала генетического риска, AUC — Area Under Curve (площадь под кривой), GWAS — genome-wide association study (полногеномный поиск ассоциаций), HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, MODY — Maturity Onset Diabetes of the Young (сахарный диабет взрослого типа у молодых).

Введение

Распространенность таких метаболических заболеваний, как сахарный диабет (СД) 2 типа (СД-2) и ожирение, с каждым годом растет и в последние десятилетия обретает характер пандемии. По данным Всемирной организации здравоохранения с 1975 по 2016гг распространенность ожирения утроилась и в настоящее время составляет ~39% среди взрослых >18 лет [1]. СД страдают >422 млн человек во всем мире, в 2019г >1,5 млн смертей было обусловлено непосредственно СД [2]. СД-2 и ожирение могут выявляться по отдельности, но в большинстве случаев ожирение выступает основным фактором риска развития СД-2. По данным исследований MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) и NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) до 41% новых случаев СД-2 обусловлены ожирением, что говорит о тесной этиологической и патогенетической связи этих заболеваний [3]. Совокупность метаболических нарушений, включающая инсулинорезистентность, ожирение, повышение уровня триглицеридов в крови, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, в сочетании с повышенным уровнем артериального давления объединяются в понятие метаболического синдрома (МС) [4]. Метаболические нарушения — известный фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний. При СД риск развития сердечно-сосудистой патологии увеличивается в 2 раза [5]. По данным метаанализа с участием >300 тыс. человек, при ожирении риск развития сердечно-сосудистых событий повышается на 81% [6].

На протяжении нескольких десятилетий изучается вклад генетики в развитие метаболических заболеваний. Вклад наследуемости в ожирение, характеризующее индексом массы тела (ИМТ) или соотношением окружностей талии и бедер (СТБ), составляет, соответственно, 40-70% [7, 8] и 30-60% [9, 10]. Наследуемость СД-2 оценивается в 36-72% [11, 12]. Ожирение, СД-2 относятся к многофакторным заболеваниям, однако в настоящее время известен целый ряд моногенных форм, диагностика которых уже вошла в современные клинические рекомендации.

Существенный вклад наследственности в развитие МС делает необходимым выявление лиц с высоким генетическим риском с целью как можно более ранней профилактики метаболических нарушений. Описаны доказательства эффективности подобного подхода в отношении ишемической болезни сердца. По данным исследования Damask A, et al. (2020), риск развития больших сердечно-сосудистых событий достоверно ассоциируется с высоким генетическим риском, рассчитанным на основании шкалы, включающей >6 млн вариантов генов — отношение рисков (ОР) составило 1,59 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,28-1,96) [13]. При этом в группе наиболее высокого риска наблюдался наибольший эффект от применения гиполипидемических препаратов группы ингибиторов PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9) — ОР 0,61 (95% ДИ: 0,45-0,84).

Диагностика полигенных форм метаболических заболеваний требует больших ресурсов и затрат. Для поиска генетических полиморфизмов, которые вносят вклад в развитие тех или иных заболеваний, проводятся исследования с применением полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association study — GWAS) [14]. Значительное число GWAS основываются на содержащихся в биобанках генетических данных пациентов. Преимущественно на основании результатов GWAS формируются шкалы генетического риска (ШГР), включающие в себя варианты нуклеотидных последовательностей (ВНП), которые в совокупности вносят наибольший риск в развитие патологии. Подобные исследования проводятся и в отношении МС, СД-2, ожирения, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и других патологий, которые обсуждаются ниже.

Цель обзора — определение места генодиагностики в профилактике МС и его компонентов. Большое внимание в обзоре уделено эффективности применения ШГР для стратификации генетического риска, а также роли биобанкирования в формировании и валидации ШГР.

Материал и методы

Поиск публикаций на русском и английском языке проводился в базах данных MEDLINE, PubMed, Scopus, Cochrane Library, PEDro, eLIBRARY и Google Scholar. Поиск осуществлялся по ключевым словам (на русском и английском языках): метаболические заболевания, сахарный диабет, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, шкала генетического риска, биобанк, GWAS, metabolic disorders, diabetes mellitus, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, genetic risk score, biobank. Глубина поиска охватывает весь период публикаций по анализируемой теме до октября 2021г.

Молекулярно-генетическая диагностика метаболических нарушений в современных клинических рекомендациях

В последних версиях клинических рекомендаций по диагностике и лечению СД-2, ожирения, НАЖБП все больше внимания уделяется возможностям генетических методов, которые позволяют оценить наследственную предрасположенность к развитию той или иной патологии. На данном этапе рекомендации преимущественно сосредоточены вокруг моногенных форм заболеваний, однако внедрение ШГР в рутинную клиническую практику в обозримом будущем представляется весьма вероятным [15].

СД

Наиболее подробно персонализированные подходы обсуждаются в рекомендациях Американской диабетической ассоциации (ADA — American Diabetes Association), опубликованных в 2020г [16]. Роль генетического тестирования особенно велика в диагностике моногенных форм СД, т.к. до сих пор значительная часть случаев моногенного СД не выявляется в связи со схожестью клинических проявлений СД-2 и моногенных форм. При этом тактика ведения при данных патологиях часто различается, что делает верный диагноз принципиально важным. При диабете MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young — сахарный диабет взрослого типа у молодых)-2 прием пероральной противодиабетической терапии неэффективен, в то время как при MODY-1 или MODY-3 даже небольшие дозы препаратов сульфонилмочевины обеспечивают полный контроль над заболеванием [17, 18].

Генетическое тестирование не рекомендуется проводить всем лицам с клиническими проявлениями СД в качестве скрининга, поскольку данный метод по настоящее время остается достаточно затратным. Предлагается применять его лишь после выявления пациентов с наибольшей вероятностью диагноза моногенного СД. К ним относятся все дети, у которых СД был диагностирован в первые 6 мес. жизни, а также дети с проявлениями СД, у которых не определяются аутоантитела к островковым клеткам [19]. В других случаях при подозрении на моногенный СД следует использовать специаль-

ный MODY-калькулятор и лишь затем назначать генетическое исследование [20].

Еще одна возможность для применения методов генетического анализа — определение наследственных дефектов, которые приводят к недостоверным результатам анализа на уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Их причиной могут быть различные нарушения в структуре гемоглобина [16].

При СД-2 генетические методы все еще не рекомендуются в качестве рутинных методов стратификации риска развития этого заболевания, однако имеются предпосылки к разработке ШГР, при помощи которых будет возможно раннее выявление лиц с высоким риском развития СД-2. В рекомендациях Эндокринологического общества по диагностике и лечению СД от 2019г подробно описаны препятствия на пути к созданию универсальных шкал, которые объединяли бы в себе клинические и генетические данные. Упоминается, что ШГР важны не только для стратификации риска СД, но и для изменения отношения пациентов к образу жизни и контролю заболевания [21]. Ниже в обзоре обсуждаются наиболее значимые работы в данной области.

НАЖБП

Риск развития НАЖБП повышен у пациентов с СД-2 и МС. В большинстве случаев НАЖБП является следствием длительно персистирующих метаболических нарушений, однако большую роль в ее развитии также играет генетическая предрасположенность. Выявлены несколько генов, ВНП в которых ассоциированы с высокой вероятностью развития этой патологии. Наиболее часто встречающиеся мутации обнаруживаются в генах *PNPLA3* и *TM6SF2*. В соответствии с клиническими рекомендациями EASL–EASD–EASO (European Association for the Study of the Liver — European Association for the Study of Diabetes — European Association for the Study of Obesity) от 2016г, у пациентов с подозрением на генетическую этиологию НАЖБП рекомендуется проводить генетический анализ [22]. Рутинное генетическое обследование не рекомендуется.

Ожирение

В Европейских рекомендациях по ведению пациентов с ожирением подчеркивается важность установления этиологии ожирения, в частности выявление генетических факторов риска развития данной патологии [23]. Генетическая этиология ожирения наиболее вероятна, если заболевание развилось в детском возрасте или если оно имеется у других членов семьи. В настоящее время выявлено множество генетических вариантов, ответственных за развитие моногенных форм морбидного ожирения, и еще большее количество ВНП, повышающих полигенный риск развития ожирения. Например,

до 6% случаев ожирения среди детей и взрослых приходится на мутации в гене *MC4R* [24].

ШГР метаболических нарушений и персонализированная профилактика

Роль биобанкирования в разработке ШГР

За последние десятилетия значительно увеличилось количество данных о генетических механизмах развития многих распространенных заболеваний. Не последнюю очередь в этом сыграло создание сети биобанков по всему миру. Биобанк — это место организованного хранения биологического материала и данных, которые в настоящее время или в будущем могут быть использованы в клинических исследованиях [25]. Для достоверности результатов будущих работ крайне важно, чтобы процедуры сбора, обработки, транспортировки и хранения биоматериалов проводились в строгом соответствии с международными стандартами [26]. Биобанк может содержать образцы тысяч или сотен тысяч пациентов. На основании этих данных возможно планирование генетических исследований, огромный масштаб которых несопоставим с ранее доступными объемами информации. Один из наиболее известных биобанков, UK Biobank, содержит образцы 500 тыс. пациентов, включенных в период с 2006 по 2010гг. С тех пор за пациентами продолжается непрерывное наблюдение, данные биобанка постоянно дополняются [27].

В России биобанкирование также активно развивается. Один из биобанков, соответствующих мировым стандартам биобанкирования, — биобанк ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России (НМИЦ ТПМ). На август 2021г биобанк НМИЦ ТПМ содержит биообразцы >54 тыс. человек, и коллекция образцов непрерывно пополняется [28]. В современном мире развитие персонализированной медицины, разработка ранней генетической диагностики заболеваний немислима без создания сети биобанков всероссийского и даже всемирного масштаба. Информационные технологии позволяют обрабатывать все большие объемы данных, что открывает возможности для запуска все более масштабных проектов.

Благодаря наличию платного доступа к данным большинства крупнейших биобанков, существуют примеры успешного анализа информации из биобанков разных стран. В недавнем исследовании Sakaue S, et al. (2020) анализировались данные 675898 пациентов из британского UK Biobank, японского BioBank Japan и финского FinnGen [29]. При помощи ШГР оценивалось влияние генетической предрасположенности к ожирению на продолжительность жизни. Интересно, что высокие показатели ШГР ожирения имели значительное влия-

ние на продолжительность жизни лиц, чьи образцы хранились в UK Biobank и FinnGen (OR=1,07; 95% ДИ: 1,05-1,09 и 1,06; 95% ДИ: 1,04-1,08; $p=1,7 \times 10^{-11}$ и $1,5 \times 10^{-8}$, соответственно), в то время как для образцов японского биобанка влияние оказалось менее значимым (OR=1,01; 95% ДИ: 1,00-1,02; $p=9,5 \times 10^{-8}$). Это может быть связано с тем, что у лиц из японского биобанка средний ИМТ < на 4 кг/м². Полученные данные ярко демонстрируют необходимость создания национальных биобанков и сравнения результатов для разных этнических популяций.

Предпосылки к внедрению ШГР в клиническую практику

В настоящее время генетические методы исследования занимают все более уверенные позиции в международных клинических рекомендациях благодаря крупномасштабным исследованиям, которые раскрывают потенциал генетической диагностики в клинической практике. В них демонстрируется, каким образом генетические данные могут дополнять информацию о риске развития метаболических нарушений и какими еще возможностями обладают методы генетической диагностики. Например, опубликованная в 2019г ШГР для предсказания риска развития ожирения, состоящая из 2,1 млн ВНП, основана на данных >300 тыс. пациентов UK Biobank [30]. Применение данной ШГР позволило определить, что полигенный риск может быть эквивалентен риску развития ожирения при редких моногенных мутациях. У 10% лиц с наибольшим генетическим риском по данной ШГР риск развития ожирения был в 25 раз больше, чем у 10% лиц с наименьшей предрасположенностью к развитию ожирения. Также было доказано, что определение генетического риска в раннем детстве позволяет с высокой точностью предсказать развитие ожирения в возрасте 18 лет: при сравнении младенцев с наиболее высоким и низким генетическим риском и одинаковой массой тела при рождении оказалось, что в 18 лет разница в средней массе тела между указанными группами составила 12 кг. В другом исследовании на основе выборки из UK Biobank был проведен GWAS, в результате которого была сформирована ШГР СТБ с поправкой на ИМТ (СТБ_{ИМТ}) из 346 ВНП, и было показано, что наследуемость и эффекты вариантов сильнее выражены у женщин, чем у мужчин: ШГР объясняла 3,9% и 3% вариативности СТБ_{ИМТ}, соответственно. У 5% носителей аллелей с наибольшим увеличивающим СТБ_{ИМТ} эффектом вероятность того, что СТБ превысит характерные для МС пороговые значения, была в 1,62 раза выше, чем у 5% носителей аллелей с наименьшим увеличивающим СТБ_{ИМТ} эффектом [10]. В исследовании Liu W, et al. (2021), также основанном на данных UK Biobank, продемонстрирована эффективность

ШГР СД [31]. Анализ генетических данных 274029 участников показал, что тщательный отбор ВВП позволяет разрабатывать шкалы риска, которые обладают достоверной прогностической ценностью (площадь под кривой (AUC)=0,795; 95% ДИ: 0,790-0,800). При помощи генетического анализа были выявлены 30, 12 и 7% пациентов с риском СД, повышенным в 5, 6 и 7 раз, соответственно. В работе Mahajan A, et al. (2018) на основе GWAS была создана ШГР из 136795 ВВП, которая была применена на выборке из UK Biobank (n=441894). AUC C-статистики составила 66%. Лица с показателями в верхних 2,5% распределения ШГР имели повышенный в 3,4 раза и 9,4 раза риск СД-2 по сравнению с участниками исследования, соответствующими показателям ШГР ниже медианы и 2,5 перцентиле, соответственно [32]. При использовании этой ШГР в метанализе GWAS (n=1407282) было показано, что у лиц с наивысшим значением ШГР (90-100% перцентиль) был самый высокий риск развития СД-2 (отношение шансов=5,21, 95% ДИ: 4,94-5,49) по сравнению с контрольной группой (0-10% перцентиль) [33].

В другом исследовании была разработана мета-ШГР из 1692 ВВП, включающая в себя 17 ШГР для фенотипов, ассоциированных с СД-2 и факторами риска атеросклероза (СД-2, HbA_{1c}, уровни глюкозы крови через 2 ч после еды, глюкозы и инсулина натощак, уровни холестерина общего и в составе липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов, систолическое и диастолическое артериальное давление, окружность талии и бедер, ИМТ, рост, курение) [34]. ШГР была обучена на выборке UK Biobank из 47981 человек и валидирована на 303053 участниках (ОР для СД-2 =1,32 (95% ДИ: 1,29-1,35) на стандартное отклонение мета-ШГР). Добавление мета-ШГР ко всем общепринятым факторам риска (ФР) значительно увеличивало AUC с 0,850 (95% ДИ: 0,843-0,856) до 0,854 (95% ДИ: 0,848-0,860) (p<0,001). Добавление мета-ШГР ко всем стандартным ФР значительно повысило точность переклассификации (net reclassification improvement) на 11,8%, 95% ДИ: 9,2-14,2%. Согласно результатам исследования, подход, который объединяет несколько ШГР в одну мета-ШГР, улучшает ее предсказательную способность [34]. Часто в клинических исследованиях сравнивается эффективность стратификации риска при помощи ШГР и традиционных ФР. В недавнем исследовании анализировалась точность оценки риска развития СД-2 с использованием ШГР и определения ИМТ и веса при рождении [35]. Проводился анализ данных 172239 взрослых, которые смогли сообщить специалистам свой вес при рождении и 287203 человек, которые указали свой вес в возрасте 10 лет. Комбинированная оценка риска включала в себя ИМТ при рождении, возраст и генетический риск.

Оказалось, что при комбинированной оценке риска развития СД-2 с использованием генетических данных и традиционных ФР, оценка была наиболее точной. Отношение шансов в 99-м перцентиле при использовании только ШГР, только ИМТ и при комбинированной оценке составило 3,99, 7,84 и 9,38 среди мужчин и 3,94, 9,1 и 10,27 среди женщин, соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что применение комбинированной оценки риска позволяет наиболее эффективно выявлять пациентов с экстремально высокой предрасположенностью к развитию СД-2. Авторы отмечают, что подобный подход необходимо опробовать и в стратификации риска других распространенных заболеваний.

ШГР являются перспективным инструментом для разработки персонализированных подходов к ведению пациента. Они позволяют не только предсказать риск развития той или иной патологии, но и определить, насколько эффективными будут профилактические меры у разных людей. В масштабном исследовании, основанном на данных 276096 пациентов из UK Biobank, ШГР из 2996760 ВВП, ассоциированных с риском развития СД-2, использовалась для контроля эффективности изменения образа жизни у различных групп пациентов [36]. Оказалось, что у 1% пациентов с наибольшим риском развития СД изменение образа жизни сопровождалось снижением абсолютного риска на 12,4% (95% ДИ: 10,0-14,9%), в то время как у пациентов с наименьшим генетическим риском профилактические меры привели к снижению риска всего на 2,8% (95% ДИ: 2,3-3,3%).

В исследовании Hardy D, et al. (2021) при помощи ШГР из 16495 ВВП оценивалось, как различные типы питания (“западная” диета, здоровая диета и диета, богатая молочными продуктами высокой жирности) влияют на вероятность развития МС в зависимости от индивидуальной предрасположенности [37]. В анализ был включен 10681 пациент из более раннего исследования ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) [38]. Оказалось, что молочная диета обладает наибольшими протективными свойствами в отношении МС, при этом протективный эффект наиболее выражен в нижнем терциле ШГР (относительный риск=0,47; 95% ДИ: 0,33-0,66; p<0,001). Риск развития МС в группе “западной” диеты был наиболее высоким вне зависимости от генетической предрасположенности (относительный риск составил 1,52, 1,7 и 1,67 для 1, 2 и 3 терцилей ШГР, соответственно).

При помощи ШГР возможно оценить не только эффективность профилактического вмешательства, но и потенциальный эффект от медикаментозной терапии. В работе Li JH, et al. (2021) было показано, что у пациентов с более высоким генетическим риском развития СД-2 наблюдается луч-

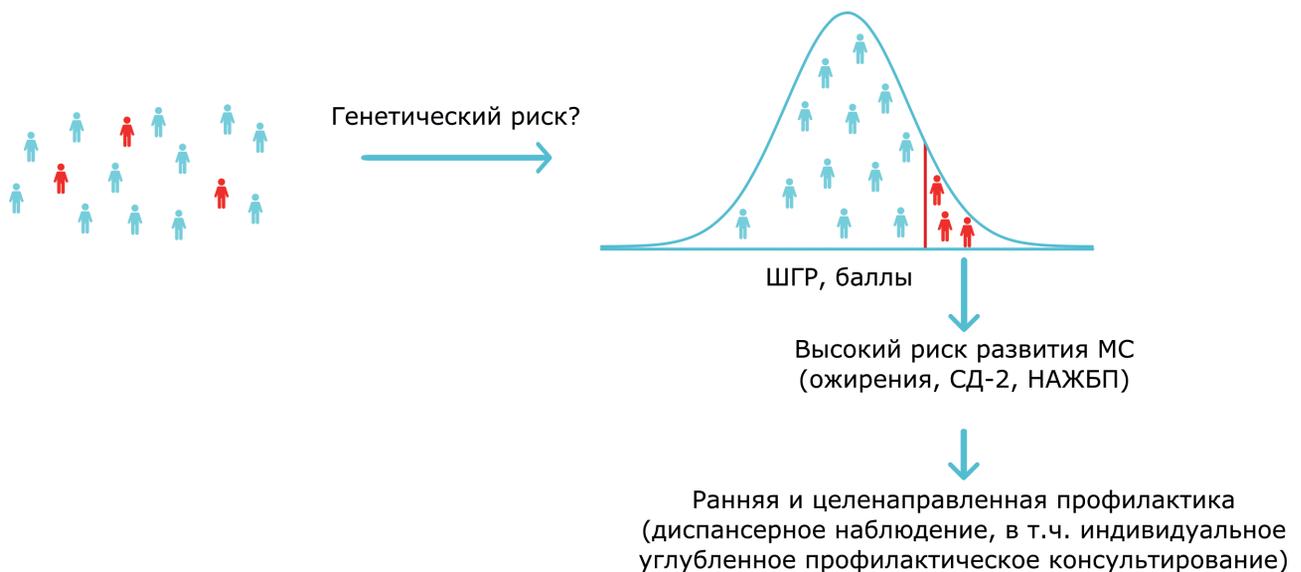


Рис. 1 Алгоритм проведения профилактических вмешательств на основании оценки полигенного риска МС и его компонентов.

ший ответ на терапию препаратами сульфонилмочевины, чем у лиц с низким генетическим риском [39]. Среди 2228 пациентов, средний возраст которых составил 59,7 лет, средний генетический риск развития СД-2 составил 74,92 (разброс среди участников от 53,29 до 93,08). При увеличении риска на одно стандартное отклонение при терапии препаратами сульфонилмочевины наблюдалось дополнительное снижение уровня HbA_{1c} на 0,063% ($p=0,02$).

Результаты представленных исследований демонстрируют возможность проведения ранних и целенаправленных профилактических вмешательств при выявлении лиц с высокой предрасположенностью к развитию МС или его компонентов. ШГР в настоящее время применяются лишь в рамках научных исследований, однако уже сейчас можно предположить, какие возможности откроются для персонализированной профилактики метаболических заболеваний с внедрением ШГР в клиническую практику. При оценке полигенного риска развития МС на уровне популяции можно будет выделить группу лиц, нуждающуюся в ранней и целенаправленной профилактике МС (рисунок 1). Оценка полигенного риска должна быть проведена в молодом возрасте, желательно еще до воздействия традиционных ФР [15]. В соответствии с действующими нормативными документами по диспансеризации лица с высоким полигенным риском развития МС потенциально могут быть отнесены ко II группе здоровья и нуждаются в диспансерном наблюдении врачом-терапевтом с проведением индивидуального углубленного профилактического консультирования [40]. Профилактическое консультирование должно быть расширено по вопросам профилактики ожи-

рения, нарушений углеводного и липидного обмена. В данной группе должно быть рассмотрено расширение обследования на предмет выявления имеющихся метаболических нарушений, в частности, оценка липидного спектра, а не только уровня общего холестерина. Важным аспектом профилактики у лиц с полигенным риском развития заболевания является разработка подходов к грамотному предоставлению информации о наличии у пациента наследственной предрасположенности к болезни, направленному на побуждение пациента к коррекции образа жизни.

Заключение

В последние десятилетия можно наблюдать значительное ускорение внедрения генетических методов диагностики в клиническую практику. Во многих клинических рекомендациях делается акцент на необходимости проведения генетического тестирования при подозрении на моногенные формы ожирения, СД-2, НАЖБП. Все более широкое применение находят ШГР: имеются предпосылки к созданию шкал, которые обладают дополнительной прогностической ценностью по сравнению с традиционными ФР развития метаболических заболеваний. Более того, появляются данные о повышении эффективности профилактических мероприятий в группах высокого полигенного риска благодаря применению ШГР. В перспективе ожидается внедрение в клиническую практику полигенной оценки риска МС и его компонентов, чему способствует развитие сети биобанков по всему миру и накопление больших массивов генетических данных. Все более масштабные генетические исследования дают больше информации о наследственной предрасположенности к развитию МС,

что позволяет развивать и совершенствовать персонализированные подходы к профилактике данного заболевания.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- World Health Organization. Obesity and overweight. WHO. <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. (08 November 2021).
- World Health Organization. Diabetes. WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. (08 November 2021).
- Cameron NA, Petito LC, McCabe M, et al. Quantifying the sex-race/ethnicity-specific burden of obesity on incident diabetes mellitus in the United States, 2001 to 2016: MESA and NHANES. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(4):e018799. doi:10.1161/JAHA.120.018799.
- Swarup S, Goyal A, Grigорова Y, Zeltser R. Metabolic Syndrome. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459248/>. (08 November 2021).
- Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
- Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, et al. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300000 persons. *Arch Intern Med*. 2007;167(16):1720-8. doi:10.1001/archinte.167.16.1720.
- Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015;518(7538):197-206. doi:10.1038/nature14177.
- Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet*. 2010;42(11):937-48. doi:10.1038/ng.686.
- Pulit SL, Stoneman C, Morris AP, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for body fat distribution in 694 649 individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet*. 2019;28(1):166-74. doi:10.1093/hmg/ddy327.
- Rose KM, Newman B, Mayer-Davis EJ, et al. Genetic and behavioral determinants of waist-hip ratio and waist circumference in women twins. *Obes Res*. 1998;6(6):383-92. doi:10.1002/j.1550-8528.1998.tb00369.x.
- Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, et al. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia*. 1992;35(11):1060-7. doi:10.1007/BF02221682.
- Willemsen G, Ward KJ, Bell CG, et al. The Concordance and Heritability of Type 2 Diabetes in 34,166 Twin Pairs From International Twin Registers: The Discordant Twin (DISCOTWIN) Consortium. *Twin Res Hum Genet*. 2015;18(6):762-71. doi:10.1017/thg.2015.83.
- Damask A, Steg PG, Schwartz GG, et al. Patients with high genome-wide polygenic risk scores for coronary artery disease may receive greater clinical benefit from alirocumab treatment in the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Circulation*. 2020;141(8):624-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044434.
- Frayling TM. Genome-wide association studies: the good, the bad and the ugly. *Clin Med*. 2014;14(4):428-31. doi:10.7861/clinmedicine.14-4-428.
- Arnold N, Koenig W. Polygenic Risk Score: Clinically Useful Tool for Prediction of Cardiovascular Disease and Benefit from Lipid-Lowering Therapy? *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(3):627-35. doi:10.1007/s10557-020-07105-7.
- Chung WK, Erion K, Florez JC, et al. Precision medicine in diabetes: a consensus report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020;63(9):1671-93. doi:10.2337/dci20-0022.
- Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, et al. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA*. 2014;311(3):279-86. doi:10.1001/jama.2013.283980.
- Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet*. 2003;362(9392):1275-81. doi:10.1016/S0140-6736(03)14571-0.
- Carlsson A, Shepherd M, Ellard S, et al. Absence of islet autoantibodies and modestly raised glucose values at diabetes diagnosis should lead to testing for MODY: lessons from a 5-year pediatric Swedish national cohort study. *Diabetes Care*. 2020;43(1):82-9. doi:10.2337/dc19-0747.
- Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, et al. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(5):1265-72. doi:10.1007/s00125-011-2418-8.
- Rosenzweig JL, Bakris GL, Berglund LF, et al. Primary prevention of ASCVD and T2DM in patients at metabolic risk: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2019;104(9):3939-85. doi:10.1210/je.2019-01338.
- European Association for the Study of the Liver (EASL), et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64:1388-402. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004.
- Schutz DD, Busetto L, Dicker D, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts*. 2019;12:40-66. doi:10.1159/000496183.
- Namjou B, Stanaway IB, Lingren T, et al. Evaluation of the MC4R gene across eMERGE network identifies many unreported obesity-associated variants. *Int J Obes*. 2021;45(1):155-69. doi:10.1038/s41366-020-00675-4.
- Pokrovskaya MS, Borisova AL, Sivakova OV, et al. Quality management in biobank. World tendencies and experience of biobank of FSI "NMRC for Preventive Medicine" of the Ministry of Healthcare of Russia. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2019;64(6):380-4. (In Russ.) Покровская М. С., Борисова А. Л., Сивакова О. В. и др. Управление качеством в биобанке. Мировые тенденции и опыт биобанка ФГБУ "НМИЦ профилактической медицины" Минздрава России. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(6):380-4. doi:10.18821/0869-2084-2019-64-6-380-384.
- Elliott P, Peakman TC. The UK Biobank sample handling and storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine. *Intern J Epidemiol*. 2008;37(2):234-44. doi:10.1093/ije/dym276.
- Sudlow C, Gallacher J, Allen N, et al. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PLoS Med*. 2015;12(3):e1001779. doi:10.1371/journal.pmed.1001779.

28. Pokrovskaya MS, Borisova AL, Metelskaya VA, et al. Role of biobanking in managing large-scale epidemiological studies. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2958. (In Russ.) Покровская М. С., Борисова А. Л., Метельская В. А. и др. Роль биобанкирования в организации крупномасштабных эпидемиологических исследований. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2958. doi:10.15829/1728-8800-2021-2958.
29. Sakaue S, Kanai M, Karjalainen J, et al. Trans-biobank analysis with 676,000 individuals elucidates the association of polygenic risk scores of complex traits with human lifespan. *Nat Med*. 2020;26:542-8. doi:10.1038/s41591-020-0785-8.
30. Khera AV, Chaffin M, Wade KH, et al. Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. *Cell*. 2019;177(3):587-96.e9. doi:10.1016/j.cell.2019.03.028.
31. Liu W, Zhuang Z, Wang W, et al. An Improved Genome-Wide Polygenic Score Model for Predicting the Risk of Type 2 Diabetes. *Front Genet*. 2021;12:63. doi:10.3389/fgene.2021.632385.
32. Mahajan A, Taliun D, Thurner M, et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet*. 2018;50(11):1505-13. doi:10.1038/s41588-018-0241-6.
33. Vujkovic M, Keaton JM, Lynch JA, et al. Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis. *Nat Genet*. 2020;52(7):680-91. doi:10.1038/s41588-020-0637-y.
34. Chen X, Liu C, Si S, Li Y, Li W, Yuan T, Xue F. Genomic risk score provides predictive performance for type 2 diabetes in the UK biobank. *Acta Diabetol*. 2021;58(4):467-74. doi:10.1007/s00592-020-01650-1.
35. Moldovan A, Waldman YY, Brandes N, Linial M. Body Mass Index and Birth Weight Improve Polygenic Risk Score for Type 2 Diabetes. *J Pers Med*. 2021;11(6):582. doi:10.3390/jpm11060582.
36. Ye Y, Chen X, Han J, Jiang W, Natarajan P, Zhao H. Interactions Between Enhanced Polygenic Risk Scores and Lifestyle for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Lipid Levels. *Circ Genom Precis Med*. 2021;14(1):e003128. doi:10.1161/CIRCGEN.120.003128.
37. Hardy DS, Racette SB, Garvin JT, et al. Ancestry specific associations of a genetic risk score, dietary patterns and metabolic syndrome: a longitudinal ARIC study. *BMC Med Genomics*. 2021;14:118. doi:10.1186/s12920-021-00961-8.
38. Aric Investigators. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. *The ARIC investigators. Am J Epidemiol*. 1989;129(4):687-702.
39. Li JH, Szczerbinski L, Dawed AY, et al. A Polygenic Score for Type 2 Diabetes Risk Is Associated With Both the Acute and Sustained Response to Sulfonylureas. *Diabetes*. 2021;70(1):293-300. doi:10.2337/db20-0530.
40. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation 04/27/2021 № 404н "On approval of the Procedure for conducting preventive medical examination and clinical examination of certain groups of the adult population". (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.04.2021 № 404н "Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения". http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_388771.