

## РОЛЬ ВКЛЮЧЕНИЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ – КАНДИДАТОВ УГЛЕВОДНОГО И ЖИРОВОГО ОБМЕНА В ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ШКАЛЫ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

**Ф.В. Валеева, К.Б. Хасанова, Е.В. Валеева, Т.А. Киселева, Д.Р. Исламова**

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)

**Для цитирования:** Валеева Ф.В., Хасанова К.Б., Валеева Е.В., Киселева Т.А., Исламова Д.Р. Роль включения однонуклеотидных полиморфизмов некоторых генов – кандидатов углеводного и жирового обмена в прогностические шкалы риска развития сахарного диабета 2 типа. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(1):47-56. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.47-56

### ■ Сведения об авторах

Валеева Ф.В. – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии. ORCID: 0000-0001-6000-8002 E-mail: val\_farida@mail.ru

Хасанова К.Б. – ассистент кафедры эндокринологии. ORCID: 0000-0003-1825-487X E-mail: kamilya\_khasanova@mail.ru

Валеева Е.В. – младший научный сотрудник лаборатории генетики старения и долголетия. ORCID: 0000-0001-7080-3878

E-mail: vevaleeva@yandex.ru

Киселева Т.А. – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии. ORCID: 0000-0001-8959-093X E-mail: tattiana@mail.ru

Исламова Д.Р. – ординатор кафедры эндокринологии. ORCID: 0000-0003-3639-6361 E-mail: radiana2007@yandex.ru

Рукопись получена: 09.01.2023

Рецензия получена: 12.02.2023

Решение о публикации: 13.02.2023

### ■ Аннотация

В течение последнего десятилетия были достигнуты определенные успехи в идентификации и характеристике вариантов ДНК-полиморфизмов генов, ассоциированных с предрасположенностью к сахарному диабету 2 типа (СД2). Анализ полиморфизмов генов в сочетании с социально-демографическими, клинико-метаболическими параметрами может рассматриваться как перспективный подход выявления групп высокого риска развития СД2. В обзор включены зарубежные и отечественные исследования прогностических моделей риска развития СД2 с включением однонуклеотидных полиморфизмов, опубликованные в период с 2006 по 2021 год. Поиск источников литературы проводился на платформе PubMed. Точность прогнозирования оценок полигенного риска оценивали путем сравнения площади под кривой (AUC). Наиболее часто используемыми клиническими предикторами риска развития СД2 являются пол, возраст, ИМТ, семейный анамнез диабета, наличие артериальной гипертензии, окружность талии, соотношение ОТ/ОБ. Все генетические модели риска развития СД2 имели более низкие значения AUC, чем фенотипические (клинические) модели риска. Добавление генетических факторов, в свою очередь, улучшило AUC по сравнению с исключительно клиническими моделями риска во многих исследованиях, что может быть полезным инструментом для первичной профилактики СД2. Однако включать в прогностические шкалы риска стоит только те полиморфизмы, которые стойко подтверждают свою ассоциацию с риском развития СД2 на разных популяциях.

■ **Ключевые слова:** полигенная шкала риска СД2; прогностическая модель СД2.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

### ■ Список сокращений

СД2 – сахарный диабет 2 типа; AUC (Area Under Curve) – значение площади под ROC-кривой; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ОНП – однонуклеотидный полиморфизм; ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ОТ – окружность талии;  $\gamma$ -ГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; HbA1c – гликированный гемоглобин; АЛТ – аланинаминотрансфераза; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; НГН – нарушенная гликемия натощак; ОТ/ОБ – отношение окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ); ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ОХ – общий холестерин.

## THE ROLE OF SINGLE-NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OF SOME CANDIDATE GENES OF CARBOHYDRATE AND FAT METABOLISM IN PREDICTING THE RISK OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**Farida V. Valeeva, Kamilya B. Khasanova, Elena V. Valeeva, Tatyana A. Kiseleva, Diana R. Islamova**

Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

**Citation:** Valeeva FV, Khasanova KB, Valeeva EV, Kiseleva TA, Islamova DR. The role of single-nucleotide polymorphisms of some candidate genes of carbohydrate and fat metabolism in predicting the risk of type 2 diabetes mellitus. *Aspirantskiy vestnik Povolzhiya*. 2023;23(1):47-56. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.47-56

### ■ Information about the authors

Farida V. Valeeva – PhD, Professor, Head of the Endocrinology Department. ORCID: 0000-0001-6000-8002 E-mail: val\_farida@mail.ru

Kamilya B. Khasanova – assistant of the Endocrinology Department. ORCID: 0000-0003-1825-487X E-mail: kamilya\_khasanova@mail.ru

Elena V. Valeeva – junior researcher of the Laboratory of Genetics of Aging and Longevity. ORCID: 0000-0001-7080-3878

E-mail: vevaleeva@yandex.ru

### Abstract

Over the past decade, some progress has been made in identifying and characterizing variants of DNA polymorphisms of genes associated with predisposition to type 2 diabetes mellitus (T2DM). The analysis of gene polymorphisms in combination with socio-demographic, clinical and metabolic parameters can be considered as a promising approach to identify high-risk groups for the development of T2DM. The review includes foreign and domestic studies of predictive models for the risk of developing T2DM comprising single-nucleotide polymorphisms, published in the period from 2006 to 2021. The search for the literature sources was carried out on the PubMed platform. The predictive accuracy of polygenic risk scores was assessed by comparing the area under the curve (AUC). The most commonly used clinical predictors of T2DM risk are sex, age, BMI, family history of diabetes, presence of arterial hypertension, waist circumference, waist-to-hip ratio. All genetic risk models for T2DM had lower AUC values than phenotypic (clinical) risk models. The addition of genetic factors has, in turn, improved AUC compared to purely clinical risk models in many studies, which may be a useful tool for primary prevention of T2DM. However, only those polymorphisms that strongly confirm their association with the risk of developing T2DM in different populations studies should be added to predictive risk scales.

▪ **Keywords:** polygenic risk score type 2 diabetes; genetic prediction models type 2 diabetes.

▪ **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – это полигенное нарушение обмена веществ, характеризующееся гипергликемией, которая возникает в результате нарушения секреции инсулина и/или инсулинорезистентности.

Согласно 9 изданию Атласа Международной Федерации Диабета (International Diabetes Federation – IDF), количество больных СД2 увеличится с 425 млн человек в 2017 году до 629 млн к 2045 году. Общемировая распространенность нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) на 2019 год среди взрослого населения составила 7,5% (373,9 млн человек), что на 0,8% больше, чем в 2015 году. По прогнозам, к 2030 году данное число вырастет до 8,0%, а к 2045 году – до 8,6%, что составит 548,4 млн человек [1]. Ситуация в России по эпидемиологическим показателям распространенности СД2 и смертности от осложнений не отличается от таковой в экономически развитых странах [2].

СД2 развивается в результате сложного взаимодействия неблагоприятных внешних и генетических факторов. За последние десятилетия крупномасштабные генетические исследования описали уже более 700 ДНК-полиморфизмов генов, которые ассоциированы с развитием СД2 [3, 4]. В связи с тем, что генетических вариантов полиморфизмов, создающих основу предрасположенности к СД2, много, это обуславливает полигенный характер развития данного заболевания [5].

В настоящее время активно исследуются клинические и генетические факторы риска, которые могли бы приводить к развитию СД2, список которых с каждым годом изменяется. Разные по составу прогностические модели и шкалы риска СД2 широко используются в клинической практике.

Поскольку генетический риск остается неизменным на протяжении всей жизни человека, он может быть предсказан при рождении до воздействия многих факторов риска окружающей среды. Несмотря

на хорошую прогностическую способность традиционных моделей, основанных на уже известных клинических факторах риска (возраст, пол, курение, индекс массы тела (ИМТ), СД2 и артериальная гипертензия (АГ) в анамнезе), активно изучается возможность дополнительного улучшения прогностической эффективности таких моделей риска с помощью добавления генетической информации [6]. В этой связи некоторые исследования, в основном зарубежные, показывают, что добавление новых локусов однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) потенциально может повысить прогностическую способность новых моделей [7–9]. Точность прогнозирования полигенных шкал риска (polygenic risk score, PRS) оценивается путем измерения значения площади под ROC-кривой (Area Under Curve – AUC). Чем выше показатель AUC, тем большей прогностической силой обладает модель. Однако прогностическая способность оценок риска развития диабета, которые были разработаны для популяций разного этнического происхождения, может значительно различаться между популяциями.

Наш обзор направлен на изучение и сравнение новейших исследований, в которых были созданы полигенные шкалы риска развития СД2. Это может дать возможность исследователям разработать оптимальную PRS развития СД2 или улучшить уже существующие модели.

## ЦЕЛЬ

Обзор прогностических моделей риска развития сахарного диабета 2 типа с включением однонуклеотидных полиморфизмов.

## СТРАТЕГИИ ПОИСКА

Базы данных для поиска литературы были выбраны на основе рекомендации оптимальных комбинаций баз данных [10]. Для поиска литературы была выбрана платформа PubMed. В базе данных был произведен поиск исследований полигенных

шкал риска развития СД2, опубликованных в период с 2006 по 2021 год. Ключевыми словами запросов были “type 2 diabetes”, “polygenic risk score”, “genetic risk score”, “genetic prediction models”.

Учитываемые параметры: первый автор, год публикации, идентификатор цифрового объекта (DOI) при наличии, этническая принадлежность группы исследования, страна, дизайн (поперечный или продольный), периоды наблюдения (в случае продольного исследования), количество пациентов и здоровых, количество ОНП, клинические факторы риска, AUC для клинических факторов риска и комбинированный AUC для клинических факторов риска и PRS.

## ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ (КЛИНИЧЕСКИЕ) ШКАЛЫ РИСКА

Использование различных моделей прогнозирования развития СД2 позволяет выявить пациентов с высоким риском и планировать необходимые профилактические мероприятия. Согласно данным литературы, насчитывается около десяти видов фенотипических шкал и ведутся дальнейшие исследования по их разработке или адаптации к различным популяциям [11, 12].

В рекомендациях по профилактике СД2 в качестве инструментов первичного скрининга рекомендуется использовать шкалы клинического риска с последующим измерением уровня глюкозы в крови для выявления лиц с предиабетом [13]. Наиболее распространенными неинвазивными моделями прогнозирования являются финская шкала риска диабета и калькулятор риска диабета [14, 15]. Шкала FINDRISC была протестирована и утверждена во всем мире [16–18] и включает информацию о возрасте, ИМТ, окружности талии, физической активности, потреблении фруктов и овощей, приеме антигипертензивных препаратов, повышенном уровне глюкозы в крови в анамнезе и случаи СД2 в семейном анамнезе. Калькулятор риска диабета высчитывает вероятность развития заболевания с учетом возраста, окружности талии, роста, гестационного сахарного диабета, этнической принадлежности, АГ, семейного анамнеза СД2 и физических упражнений.

Значение AUC по шкале FINDRISC, прогнозирующей нарушение глюкозы натощак, нарушенную толерантность к глюкозе или недиагностированный СД2, составляло 0,65 у мужчин и 0,66 у женщин, для выявления метаболического синдрома – 0,72 и 0,75 соответственно [14]. AUC калькулятора риска диабета составляла 0,70 для выявления нарушения глюкозы натощак, нарушения толерантности к глюкозе или недиагностированного диабета [15]. Такие небольшие значения AUC свидетельствуют о том, что часть лиц с истинным риском развития СД2 будут ложно отнесены к группе невысокого риска, а группа лиц с низким риском развития СД2, наоборот, к повышенному риску [19]. Некоторые модели клинического риска, которые включают биохимические

параметры, показали более высокие значения AUC для выявления людей с высоким риском развития СД2. Например, шкала риска Framingham включает, помимо возраста, пола, наличия ожирения, АГ и СД2 в анамнезе, еще и отдельные лабораторные показатели крови, такие как низкие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышенные уровни триглицеридов (ТГ) и глюкозы. AUC этой модели риска составила 0,85 для прогнозирования развития СД2 [20]. Однако включение в клинические модели риска развития СД2 лабораторных показателей, которые меняются в зависимости от различных условий, может быть неоптимальным на уровне популяции.

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА

Количество исследований моделей риска развития СД2, основанных только на генетических маркерах или на комбинации генетических и клинических данных, быстро увеличивается.

Некоторые авторы утверждают, что включение генетической информации в шкалу станет более прогностической, чем традиционные клинические факторы риска на протяжении всей жизни [6]. Кроме того, учет генетического фактора является более значимым у молодых лиц с семейным анамнезом СД2 и ожирения [21]. Поскольку СД2 является полигенным заболеванием, прогностическое тестирование, основанное на одном генетическом маркере, вероятно, будет иметь ограниченную ценность [22]. Исследования показывают, что прогностическая ценность может быть улучшена путем объединения нескольких ОНП [23–25]. Например, AUC модели PRS только с тремя ОНП, ранее ассоциированными с СД2, составила 0,57 [26]. После включения в другую модель 18 ОНП AUC увеличилась до 0,60 [27].

Обзор исследований прогностических моделей риска развития СД2 с включением различных ОНП, проведенных к настоящему времени, представлен в таблицах 1 и 2. Нами проанализировано 52 работы, проведенные в период с 2006 по 2021 год, включая 22 поперечных (таблица 1) и 30 проспективных исследований (таблица 2).

Анализ показал, что количество ОНП, включенных в полигенные шкалы риска, увеличилось с 3 до 7 млн за последние 15 лет. Модели показывают значительное совпадение рассмотренных фенотипов, но также имеется много различий. Большинство клинических моделей включали, по крайней мере, возраст, пол и ИМТ, но они различались по другим добавленным факторам, таким как семейный анамнез СД2, уровень глюкозы в плазме натощак, а также антропометрическим и биохимическим показателям и т.д.

Мы обнаружили, что почти все исключительно генетические модели риска развития СД2 имели более низкие значения AUC, чем исключительно фенотипические (клинические) модели риска. Таблицы 1 и 2 показывают, что добавление генетических

Таблица 1 / Table 1

**Поперечные исследования по прогнозированию генетического риска развития сахарного диабета 2 типа**  
**Cross-sectional studies on prediction of type 2 diabetes mellitus genetic risk**

Исследование (автор, год)	Дизайн Популяция (n НУО/л контроль)	Количество ОНП	Клинические факторы	AUC для клинических факторов	AUC для ОНП с клиническими факторами	Уровень значимости
Weedon и др. (2006) [26]	Европейская (2409/3668)	3	-	-	0,580 (только для ОНП)	-
Lango и др. (2008) [27]	Европейская (2309/2598)	18	Пол, возраст, ИМТ	0,780	0,800	$2,88 \times 10^{-12}$
Cauchi и др. (2008) [42]	Европейская (4232/4595)	15	Пол, возраст, ИМТ	-	0,860	-
Cornelis и др. (2009) [43]	Европейская (2809/3501)	10	Возраст, пол, ИМТ, семейный анамнез СД2, курение, потребление алкоголя, физическая активность	0,780	0,790	<0,001
Sparso и др. (2009) [44]	Европейская (4093/5302)	19	Пол, возраст, ИМТ	0,920	0,930	-
Lin и др. (2009) [38]	Европейская (356/5004)	15	Возраст, пол, семейный анамнез СД2, физическая активность, соотношение ОТ/ОБ, соотношение ТГ/ЛПВП	0,860	0,870	0,002
Miyake и др. (2009) [45]	Азиатская (2316/2370)	11	Пол, возраст, ИМТ	0,68	0,72	-
Hu и др. (2009) [46]	Азиатская (1849/1785)	11	Пол, возраст, ИМТ	0,614	0,668	0,0002
Fontaine-Bisson и др. (2010) [47]	Европейская (1327/1424)	17	Сравнивают с нулевой моделью	-	0,591 (только для ОНП)	$<1,00 \times 10^{-20}$
		13			0,543	$9,38 \times 10^{-6}$
		26			0,565	$1,44 \times 10^{-9}$
		4			0,557	$2,30 \times 10^{-7}$
		73			0,626	$<1,0 \times 10^{-20}$
Wang и др. (2010) [48]	Европейская (518/6714)	19	FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score): возраст, ИМТ, ОТ, употребление овощей, фруктов и ягод, физическая активность, прием антигипертензивных препаратов, гипергликемия в анамнезе, семейный анамнез СД	0,727	0,730	-
			FINDRISC + ТГ, ЛПВП, адипонектин, АЛТ	0,772	0,772	-
Xu и др. (2010) [49]	Азиатская (3250/2200)	4	Пол, возраст, ИМТ, семейный анамнез СД2	0,714	0,730	<0,0001
Qi и др. (2010) [50]	Азиатская (424/1908)	17	Пол, возраст, регион, ИМТ, семейный анамнез СД2, курение, прием алкоголя, физическая активность, ЛПВП, ТГ	0,770	0,790	<0,001
Ruchat и др. (2010) [51]	Европейская (99/386)	38	Возраст, пол, ИМТ, систолическое и диастолическое артериальное давление, статус курения	0,810	0,850	0,004
Rees и др. (2011) [52]	Азиатская (1678/1584)	28	Пол, возраст, ИМТ, регион	0,71	0,74	$2,36 \times 10^{-7}$
Janipalli и др. (2012) [53]	Азиатская (1808/1549)	32	Пол, возраст, ИМТ, ОТ/ОБ	0,959	0,963	0,001
Tam и др. (2013) [54]	Азиатская (5882/2569)	8	Пол, возраст, ИМТ	0,747	0,769	<0,05
Chatterjee и др. (2013) [55]	Европейская (130/38987)	22	Возраст, пол, семейный анамнез СД	0,595	0,740	0,170
Muhlenbruch и др. (2013) [36]	Европейская (578/1968)	42	German Diabetes Risk Score (GDRS): возраст, рост, ОТ, АГ, физическая активность, курение, потребление алкоголя, потребление красного мяса, цельнозернового хлеба, кофе	0,846	0,853	-
			GDRS + глюкоза, HbA1c, ТГ, ЛПВП, $\gamma$ -ГТП, АЛТ	0,899	0,901	-
Imamura и др. (2013) [56]	Азиатская (2613/1786)	49	Возраст, пол, ИМТ	0,743	0,773	<0,001
Shigemizu и др. (2014) [57]	Азиатская (4449/2911)	9	Возраст, пол, ИМТ	0,798	0,806	-
Qian и др. (2015) [58]	Азиатская (2925/3281)	9	Возраст, пол, ИМТ	0,760	0,780	<0,0001
Chikowore и др. (2016) [59]	Африканская (178/178)	4	Возраст, пол, ИМТ, АД	0,652	0,665	0,013

Таблица 2 / Table 2

Продольные исследования по прогнозированию генетического риска развития сахарного диабета 2 типа  
Longitudinal studies on prediction of genetic risk of type 2 diabetes mellitus

Исследование (автор, год)	Дизайн		Количество ОНП	Клинические факторы	AUC для клинических факторов	AUC для ОНП с клиническими факторами	Уровень значимости
	Популяция (n НУО/п контроль)	Длительность наблюдения (гг)					
Janssens и др. (2006) [60]	Европейская (132/1529)	6	3	ИМТ, глюкоза	0,680	0,690	>0,05
Lysenko и др. (2008) [39]	Европейская (2201/16630)	23,5	16	Пол, возраст, семейный анамнез СД2, ИМТ, АД, ТГ, аполипопротеин А-1, повышенный уровень ферментов печени, текущий статус курения, снижение показателей секреции и действия инсулина	0,740	0,750	0,010
van Hoek и др. (2008) [35]	Европейская (601/5221)	10,6	18	Возраст, пол, ИМТ	0,66	0,68	<0,0001
Vaxillaire и др. (2008) [61]	Европейская (523/2919)	9	19	Возраст, пол, ИМТ	0,820	0,830	0,26
Meigs и др. (2008) [31]	Популяция США (255/2122)	28	18	Возраст, пол,	0,534	0,581	0,01
				Возраст, пол, семейный анамнез СД	0,595	0,615	0,11
				Возраст, пол, семейный анамнез СД, ИМТ, уровень глюкозы натощак, систолическое АД, ТГ, ЛПВП	0,900	0,910	0,49
Balkau и др. (2008) [62]	Европейская (203/3614)	9	2	Уровень глюкозы натощак, ОТ, АГ, курение и $\gamma$ -ГТП для мужчин	0,850	0,851	0,07
				Уровень глюкозы натощак, ИМТ, АГ, ТГ и семейный анамнез СД2 для женщин	0,917	0,912	0,07
Schulze и др. (2009) [29]	Европейская (579/1962)	7,1	20	German Diabetes Risk Score (GDRS): возраст, рост, ОТ, АГ, физическая активность, курение, потребление алкоголя, потребление красного мяса, цельнозернового хлеба, кофе + уровень глюкозы, HbA1c, ТГ, ЛПВП, $\gamma$ -ГТП, АЛТ	0,900	0,900	0,69
Rotger и др. (2010) [63]	Европейская (94/550)	10	4	Пол, возраст, ИМТ, ЛПВП, ТГ, CD4 Т-лимфоциты, антиретровирусная терапия	0,75	0,78	<0,05
Talmud и др. (2010) [30]	Европейская (302/5233)	10	20	Кембриджская диабетическая шкала риска (Cambridge risk score): возраст, пол, ИМТ, прием лекарственных препаратов, семейный анамнез СД2, статус курения	0,72	0,73	-
				Фремингемская шкала риска СД2 у потомства (Framingham offspring T2D risk score): возраст, пол, ИМТ, семейный анамнез СД2, ЛПВП, ТГ, уровень глюкозы натощак, систолическое АД, прием антигипертензивных препаратов	0,78	0,78	-
Xu и др. (2010) [49]	Азиатская (67/667)	3,5	4	Возраст, пол, семейный анамнез СД2, ИМТ	0,634	0,663	0,002
de Miguel-Yanes и др. (2011) [21]	Популяция США (446/3025)	34	40	Пол, семейный анамнез СД2, ИМТ, глюкоза крови, АГ, ЛПВП, ТГ	0,903	0,906	0,04
Hivert и др. (2011) [64]	27 клинических центров в США: 56,4% – европейского происхождения, 20,2% – афроамериканцы, 16,8% – латиноамериканцы, 4,3% – азиаты, 2,4% – американские индейцы(2843)	5	34	Пол, возраст, этническая группа, ИМТ, ОТ	0,628	0,631	0,34
Schmid и др. (2012) [65]	Европейская (207/2617)	5	39		0,859	0,861	-
Raynor и др. (2013) [66]	Популяция США (1457/10820)	7,6	30	Возраст, семейный анамнез СД2, этническая принадлежность, уровень глюкозы, ТГ, АД, ЛПВП, рост, ОТ	0,841	0,850	0,001
Mühlenbruch и др. (2013) [36]	Европейская (578/1968)	7	42	German Diabetes Risk Score (GDRS): возраст, рост, ОТ, АГ, физическая активность, курение, потребление алкоголя, потребление красного мяса, цельнозернового хлеба, кофе	0,846	0,853	0,007

Anand и др. (2013) [67]	Европейцы, южноазиаты, латиноамериканцы 2231 СД2/ 6538 НТГ и НГН/6697 контроль Европейцы (9408 с 599 новыми случаями СД2), южноазиаты (2764 с 194 новыми случаями СД2), латиноамериканцы (3294 с 223 новыми случаями СД2)	3,3	16	Возраст, пол, этническая принадлежность, ИМТ, ОТ, семейный анамнез СД2, курение, умеренная или высокая физическая активность, апополипротеин В, апополипротеин А-1, АГ при приеме лекарств и статус исследования	0,708	0,714	0,005
Kwak и др. (2013) [41]	Азиатская (116/395)	3,7	48	Возраст, ИМТ перед беременностью, семейный анамнез СД, АД, уровень глюкозы и инсулина натощак	0,741	0,775	0,015
Walford и др. (2014) [68]	Европейская (206/1416)	13,5	62	Пол, возраст, уровень глюкозы, АД, ЛПВП, ТГ, НОМА-IR, НОМА-β	0,856	0,861	0,08
Vaxillaire и др. (2014) [69]	Европейская (148/3927)	9	65	ИМТ, уровень глюкозы, семейный анамнез СД2, курение, ТГ	0,894	0,896	0,17
Talmud и др. (2015) [70]	Европейская (804/12490)	10	65	Пол, возраст, ИМТ, АГ, ЛПВП, ТГ	0,75	0,76	0,0003
Park и др. (2015) [71]	Азиатская (1240/5670)	8	3	Возраст, ИМТ, семейный анамнез СД2, анамнез АГ, регулярные физические упражнения, ТГ, ЛПВП, уровень глюкозы, HbA1c	0,723	0,726	0,024
			18		0,724	0,725	0,130
			36		0,735	0,740	0,050
Go и др. (2016) [72]	Азиатская (1042/2943)	10	55	Пол, возраст, ИМТ	-	0,77	-
Läll и др. (2016) [33]	Европейская (1181/9092)	5	1000	Пол, возраст	0,699	0,740	0,042
			1000	Пол, возраст, ИМТ	0,718	0,767	0,049
			1000	Пол, возраст, ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, АГ, уровень глюкозы, физическая активность, курение, потребление пищи	0,777	0,790	0,012
Stančáková A. и др. (2017) [73]	Европейская (1448/10197)	8,2	216	Возраст, ИМТ, физическая активность, статус курения, ТГ, ЛПВП, систолическое АД	0,711	0,721	0,010
Khera и др. (2018) [34]	Европейская (5853/283125)		7 млн	Пол, возраст	0,720	0,730	0,070
Goto и др. (2018) [37]	Азиатская (439/1284)	5	11	Пол, возраст, курение, ИМТ, прием антигипертензивных средств и семейный анамнез СД2	0,637	0,657	<0,001
Kim J (2018) [74]	Популяция США (2680/3148)		678	Возраст, ИМТ, семейный анамнез СД2 у родственников 1-й линии, АГ, гиперхолестеринемия, физическая активность, курение, употребление алкоголя	0,764 у мужчин 0,803 у женщин	0,931 у мужчин 0,928 у женщин	<0,001
Liu и др. (2021) [9]	Европейская (182422/274029)	-	25454	Пол, возраст и первые 10 основных компонентов происхождения	0,667	0,795	-
				Пол, возраст, ИМТ, ОТ, диастолическое и систолическое АД, ТГ, ЛПНП, ЛПВП, уровень глюкозы, ОХ	0,880	0,901	-
Wang и др. (2021) [75]	Азиатская (324/5388)	3	17	Уровень глюкозы натощак, ТГ, ОТ, СД2 и АГ в анамнезе	0,851	0,885	0,041
Chen и др. (2021) [76]	Европейская (6724/296804)	8,9	1692	Глюкоза, ОХ, ЛПВП, ЛПНП, ИМТ, АГ и СД2 в анамнезе, курение	0,850	0,854	<0,001

факторов к клиническим улучшало AUC по сравнению с исключительно клиническими моделями риска во многих работах. В изученных нами поперечных исследованиях прогностических моделей риска развития СД2 значения AUC для клинических моделей варьировались от 0,595 до 0,920, а для комбинированных моделей – от 0,543 до 0,930. В продольных исследованиях значения AUC варьировались от 0,534 до 0,903 для клинических моделей, от 0,581 до 0,931 – для комбинированных моделей.

Различия в значениях AUC в комбинированных моделях риска нельзя объяснить количеством полиморфизмов, включенных в модели. Фактически одно из самых высоких значений AUC (0,912) было обнаружено для модели, которая включала 2 ОНП, а AUC для модели, включающей 1000 ОНП, составила всего

0,740. Объяснение отсутствия этой взаимосвязи, вероятно, заключается в низкой величине эффекта генетических вариантов, а также в отличиях фенотипических параметров.

В целом проспективные исследования показали ограниченную прогностическую ценность генетических маркеров, особенно по сравнению или даже в сочетании с классическими негенетическими факторами риска [28]. Например, известно, что 20 ОНП не являются информативными для прогнозирования развития СД2 в исследовании EPIC-Potsdam [29]. Оценка генетического риска на основе других 20 известных аллелей риска СД2 в сочетании с фенотипической оценкой риска в проспективном исследовании Великобритании также не улучшила AUC [30].

Поэтому необходимо подчеркнуть роль негенетических факторов риска, таких как пол, возраст, физические показатели и клинические характеристики. С поправкой на пол и возраст J.V. Meigs с соавт. [31] получили AUC 0,581 на основании данных 2776 человек, Vassy [32] продемонстрировал AUC 0,726 на 11883 людях, а AUC в исследовании Läll с соавт. [33] достигла 0,740 у 9092 человек. Интересно, что в исследовании, в котором было проанализировано почти 7 млн ОНП у 288978 человек, AUC после добавления пола и возраста составила только 0,730, что было меньше, чем в исследовании Khera с соавт. с использованием 25454 ОНП (AUC=0,795) [34]. Наблюдаемое уменьшение значения AUC при добавлении большого количества ОНП в PRS может быть связано с включением генетических вариантов генов, которые не были доказаны значимой ассоциацией с развитием СД2 в выборках других популяций. Возможное включение реплицируемых полиморфизмов генов, скорее всего, могло бы решить данную проблему.

Однако некоторые исследования показывают, что прогнозирование по генетическим вариантам может быть полезным для определенных подгрупп, например, для лиц моложе 50 лет [21, 35] или страдающих ожирением [35].

Немецкие ученые предполагают, что включение ОНП в шкалы риска может иметь важное диагностическое значение относительно людей с уже выраженными факторами риска и улучшить точность прогноза [36].

Проспективное исследование на базе Центра общественного здравоохранения в Японии показало, что добавление всего 11 ОНП, ассоциированных с развитием СД2, усовершенствовало прогностическую эффективность стандартной фенотипической шкалы риска развития СД2 [37]. Lin с соавт. в своем исследовании на популяции Швейцарии показали, что добавление в шкалу риска 15 ОНП, ассоциированных с СД2, также немного улучшило значение площади под кривой (с 0,86 до 0,87,  $p = 0,002$ ) [38]. Клиническими предикторами, в свою очередь, были возраст, ИМТ, семейный анамнез диабета, ОТ/ОБ, уровни ТГ, ЛПВП.

J.V. Meigs с соавт. оценили влияние других 18 аллелей риска, связанных с СД2, на возникновение новых случаев развития СД2 у 2377 участников исследования Framingham Offspring Study. Включение данных ОНП в шкалу риска, учитывающую возраст, пол, семейный анамнез, ИМТ, уровень глюкозы натощак, систолическое артериальное давление (АД), ТГ, ЛПВП, показало увеличение относительного риска диабета на 12% при включении каждого аллеля риска [31]. Поправка на пол и семейный анамнез, в свою очередь, не уменьшила размер или значимость этой связи.

Исследование с участием респондентов шведского и финского населения также показало, что сильными предикторами диабета были семейный анамнез заболевания, повышенный ИМТ, повышенные уровни ферментов печени, текущий статус курения

и снижение показателей секреции и действия инсулина. Включение в шкалу риска СД2 16 ОНП генов улучшило прогноз развития СД2 с небольшим увеличением площади под кривой с 0,74 до 0,75 ( $p = 0,0001$ ) [39].

Полиморфизм rs7903146 гена *TCF7L2* подтвердил свою ассоциацию с прогнозом развития СД2 в совместной работе российских ученых и ученых Университетского колледжа Лондона, что указывает на возможность его рассмотрения в качестве кандидата на внесение в шкалу риска СД2 [40]. Полиморфизмы rs1799883 гена *FABP2*, rs2237892 гена *KCNQ1* и rs6773957 гена *ADIPOQ* ассоциации не подтвердили. Е.С.Мельникова и соавт. разработали варианты рискметров для оценки прогноза развития СД2 у мужчин и женщин в возрасте 45–69 лет.

Проспективное когортное исследование, в котором участвовали 395 женщин с гестационным сахарным диабетом в анамнезе, показало, что у 116 (29,4%) СД2 развился в течение 45 месяцев наблюдения. Добавление данных 48 ОНП в клиническую модель, учитывающую возраст, ИМТ перед беременностью, семейный анамнез диабета, АД, уровень глюкозы и инсулина натощак, показало увеличение значения AUC с 0,741 до 0,775 ( $p = 0,015$ ) [41].

Большое количество ОНП в полигенных шкалах риска дает лишь незначительное увеличение AUC, которое, возможно, удается получить за счет включения ряда фенотипических параметров. Различия в прогностических способностях представленных шкал могут быть связаны с тем, что модели прогнозирования генетического риска изучались в разного рода исследованиях: проспективных когортных, «случай – контроль» и в перекрестных. Эти методологические аспекты, особенности клинических и демографических характеристик исследуемой популяции могли повлиять на значения AUC как генетических и клинических, так и комбинированных моделей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема оценки совокупного риска развития СД2 на основании учета комплекса факторов остается нерешенной. Использование современных шкал риска без учета полиморфизмов генов, скорее всего, не является оптимальным и требует дальнейшего изучения. Таким образом, идентификация и характеристика новых молекулярно-генетических маркеров среди определенной этнической группы являются одной из наиболее важных областей в персонализированном подходе диагностики и лечения СД2.

Полигенные шкалы риска в дополнение к клиническим могут оказаться полезным инструментом для первичной профилактики СД2 и ранних нарушений углеводного обмена. Однако добавлять в прогностические шкалы риска стоит только те полиморфизмы, которые подтвердили свою ассоциацию с риском развития СД2 в нескольких исследованиях на разных популяциях.

Тем не менее необходимы дальнейшие проспективные исследования, направленные на улучшение полигенных шкал риска и более точного прогнозирования риска развития СД2.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th dn. Brussels, Belgium; 2019.
- Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ.). [Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144-159]. doi: 10.14341/DM9686
- Krentz NAJ, Gloyn AL. Insights into pancreatic islet cell dysfunction from type 2 diabetes mellitus genetics. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(4):202-212. doi: 10.1038/s41574-020-0325-0
- 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):680-691. doi: 10.1038/s41588-020-0637-y
- Ingelsson E, McCarthy MI. Human Genetics of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: Past, Present, and Future. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(6):e002090. doi: 10.1161/CIRCGEN.118.002090
- Buijssse B, Simmons RK, Griffin SJ, Schulze MB. Risk assessment tools for identifying individuals at risk of developing type 2 diabetes. *Epidemiol Rev*. 2011;33(1):46-62. doi: 10.1093/epirev/mxq019
- Wray NR, Yang J, Hayes BJ, et al. Pitfalls of predicting complex traits from SNPs. *Nat Rev Genet*. 2013;14(7):507-515. doi: 10.1038/nrg3457
- Khera AV, Chaffin M, Wade KH, et al. Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. *Cell*. 2019;177(3):587-596.e9. doi: 10.1016/j.cell.2019.03.028
- 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;12:632385. doi: 10.3389/fgene.2021.632385
- Bramer WM, Rethlefsen ML, Kleijnen J, Franco OH. Optimal Database Combinations for Literature Searches in Systematic Reviews: A Prospective Exploratory Study. *Syst Rev*. 2017;6(1):245. doi: 10.1186/s13643-017-0644-y
- Mustafina SV, Simonova GI, Rymar OD. Comparative characteristics of diabetes risk scores. *Diabetes mellitus*. 2014;17(3):17-22. (In Russ.). [Мустафина С.В., Симонова Г.И., Рымар О.Д. Сравнительная характеристика шкал риска сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2014;17(3):17-22]. doi: 10.14341/DM2014317-22
- Noble D, Mathur R, Dent T, et al. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review. *BMJ*. 2011;343:d7163. doi: 10.1136/bmj.d7163
- Paulweber B, Valensi P, Lindström J, et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res*. 2010;42(1):S3-36. doi: 10.1055/s-0029-1240928
- Saariisto T, Peltonen M, Lindström J, et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res*. 2005;2:67-72. doi: 10.3132/dvdr.2005.011
- Heikes KE, Eddy DM, Arondekar B, Schlessinger L. Diabetes Risk Calculator: a simple tool for detecting undiagnosed diabetes and pre-diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(5):1040-5. doi: 10.2337/dc07-1150
- Meijnikman AS, De Block CE, Verrijken A, et al. Screening for type 2 diabetes mellitus in overweight and obese subjects made easy by the FINDRISC score. *J Diabetes Complications*. 2016;30(6):1043-9. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.05.004
- Witte DR, Shipley MJ, Marmot MG, Brunner EJ. Performance of existing risk scores in screening for undiagnosed diabetes: an external validation study. *Diabet Med*. 2010;27(1):46-53. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02891.x
- Zhang L, Zhang Z, Zhang Y, et al. Evaluation of Finnish Diabetes Risk Score in screening undiagnosed diabetes and prediabetes among U.S. adults by gender and race: NHANES 1999-2010. *PLoS One*. 2014;9(5):e97865. doi: 10.1371/journal.pone.0097865
- Colagiuri S. Epidemiology of prediabetes. *Med Clin North Am*. 2011;95:299-307. doi: 10.1016/j.mcna.2010.11.003
- Wilson PWF, Meigs JB, Sullivan L, et al. Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults. *Arch Intern Med*. 2007;167:1068-74. doi: 10.1001/archinte.167.10.1068
- de Miguel-Yanes JM, Shrader P, Pencina MJ, 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*. 2011;34(1):121-125. doi: 10.2337/dc10-1265
- Holtzman NA, Marteau TM. Will genetics revolutionize medicine? *N Engl J Med*. 2000;13;343(2):141-4. doi: 10.1056/NEJM200007133430213
- Janssens AC, Moonesinghe R, Yang Q, et al. The impact of genotype frequencies on the clinical validity of genomic profiling for predicting common chronic diseases. *Genet Med*. 2007;9(8):528-35. doi: 10.1097/gim.0b013e31812eece0
- Yang Q, Khoury MJ, Botto L, et al. Improving the prediction of complex diseases by testing for multiple disease-susceptibility genes. *Am J Hum Genet*. 2003;72(3):636-649. doi: 10.1086/367923
- Wray NR, Goddard ME, Visscher PM. Prediction of individual genetic risk to disease from genome-wide association studies. *Genome Res*. 2007;17(10):1520-1528. doi: 10.1101/gr.6665407
- Weedon MN, McCarthy MI, Hitman G, et al. Combining information from common type 2 diabetes risk polymorphisms improves disease prediction. *PLoS Med*. 2006;3(10):e374. doi: 10.1371/journal.pmed.0030374
- Lango H; UK Type 2 Diabetes Genetics Consortium, Palmer CN, et al. Assessing the combined impact of 18 common genetic variants of modest effect sizes on type 2 diabetes risk. *Diabetes*. 2008;57(11):3129-3135. doi: 10.2337/db08-0504
- Willems SM, Mihaescu R, Sijbrands EJ, et al. A methodological perspective on genetic risk prediction studies in type 2 diabetes: recommendations for future research. *Curr Diab Rep*. 2011;11(6):511-518. doi: 10.1007/s11892-011-0235-6
- Schulze MB, Weikert C, Pischon T, et al. Use of multiple metabolic and genetic markers to improve the prediction of type 2 diabetes: the EPIC-Potsdam Study. *Diabetes Care*. 2009;32(11):2116-2119. doi: 10.2337/dc09-0197
- Talmud PJ, Hingorani AD, Cooper JA, et al. Utility of genetic and non-genetic risk factors in prediction of type 2 diabetes:



- Whitehall II prospective cohort study. *BMJ*. 2010;340:b4838. doi: 10.1136/bmj.b4838
31. Meigs JB, Shrader P, Sullivan LM, et al. Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2208-19. doi: 10.1056/NEJMoa0804742
  32. Vassy JL, Hivert MF, Porneala B, et al. Polygenic type 2 diabetes prediction at the limit of common variant detection. *Diabetes*. 2014;63(6):2172-2182. doi: 10.2337/db13-1663
  33. Läll K, Mägi R, Morris A, et al. Personalized risk prediction for type 2 diabetes: the potential of genetic risk scores. *Genet Med*. 2017;19(3):322-329. doi: 10.1038/gim.2016.103
  34. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet*. 2018;50(9):1219-1224. doi: 10.1038/s41588-018-0183-z
  35. van Hoek M, Dehghan A, Witteman JC, et al. Predicting type 2 diabetes based on polymorphisms from genome-wide association studies: a population-based study. *Diabetes*. 2008;57(11):3122-3128. doi: 10.2337/db08-0425
  36. Mühlenbruch K, Jeppesen C, Joost HG, et al. The value of genetic information for diabetes risk prediction – differences according to sex, age, family history and obesity. *PLoS One*. 2013;8(5):e64307. doi: 10.1371/journal.pone.0064307
  37. Goto A, Noda M, Goto M, et al. JPHC Study Group. Predictive performance of a genetic risk score using 11 susceptibility alleles for the incidence of Type 2 diabetes in a general Japanese population: a nested case-control study. *Diabetic Med*. 2018;35(5):602-11. doi: 10.1111/dme.13602
  38. Lin X, Song K, Lim N, et al. Risk prediction of prevalent diabetes in a Swiss population using a weighted genetic score – the CoLaus Study. *Diabetologia*. 2009;52(4):600-8. doi: 10.1007/s00125-008-1254-y
  39. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2220-32. doi: 10.1056/NEJMoa0801869
  40. Mel'nikova ES, Rymar OD, Ivanova AA, et al. Association of polymorphisms of genes TCF7L2, FABP2, KCNQ1, ADIPOQ with the prognosis of the development of type 2 diabetes mellitus. *Ter Arkh*. 2020;92(10):40-47. (In Russ.). [Мельникова Е.С., Рымар О.Д., Иванова А.А., и др. Ассоциация полиморфизмов генов TCF7L2, FABP2, KCNQ1, ADIPOQ с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2020;92(10):40-47]. doi: 10.26442/0403660.2020.10.000393
  41. Kwak SH, Choi SH, Kim K, et al. Prediction of type 2 diabetes in women with a history of gestational diabetes using a genetic risk score. *Diabetologia*. 2013;56(12):2556-63. doi: 10.1007/s00125-013-3059-x
  42. Cauchi S, Meyre D, Durand E, et al. Post genome-wide association studies of novel genes associated with type 2 diabetes show gene-gene interaction and high predictive value. *PLoS One*. 2008;3(5):e2031. doi: 10.1371/journal.pone.0002031
  43. Cornelis MC, Qi L, Zhang C, et al. Joint effects of common genetic variants on the risk for type 2 diabetes in U.S. men and women of European ancestry. *Ann Intern Med*. 2009;150(8):541-550. doi: 10.7326/0003-4819-150-8-200904210-00008
  44. Sparsø T, Grarup N, Andreasen C, et al. Combined analysis of 19 common validated type 2 diabetes susceptibility gene variants shows moderate discriminative value and no evidence of gene-gene interaction. *Diabetologia*. 2009;52(7):1308-14. doi: 10.1007/s00125-009-1362-3
  45. Miyake K, Yang W, Hara K, et al. Construction of a prediction model for type 2 diabetes mellitus in the Japanese population based on 11 genes with strong evidence of the association. *J Hum Genet*. 2009;54(4):236-41. doi: 10.1038/jhg.2009.17
  46. Hu C, Zhang R, Wang C, et al. PPARG, KCNJ11, CDKAL1, CDKN2A-CDKN2B, IDE-KIF11-HHEX, IGF2BP2 and SLC30A8 are associated with type 2 diabetes in a Chinese population. *PLoS One*. 2009;4(10):e7643. doi: 10.1371/journal.pone.0007643
  47. Fontaine-Bisson B, Renström F, Rolandsson O, et al. Evaluating the discriminative power of multi-trait genetic risk scores for type 2 diabetes in a northern Swedish population. *Diabetologia*. 2010;53(10):2155-2162. doi: 10.1007/s00125-010-1792-y
  48. Wang J, Stancáková A, Kuusisto J, Laakso M. Identification of undiagnosed type 2 diabetic individuals by the Finnish diabetes risk score and biochemical and genetic markers: a population-based study of 7232 Finnish men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(8):3858-62. doi: 10.1210/jc.2010-0012
  49. Xu M, Bi Y, Xu Y, et al. Combined effects of 19 common variations on type 2 diabetes in Chinese: results from two community-based studies. *PLoS One*. 2010;5(11):e14022. doi: 10.1371/journal.pone.0014022
  50. Qi Q, Li H, Wu Y, et al. Combined effects of 17 common genetic variants on type 2 diabetes risk in a Han Chinese population. *Diabetologia*. 2010;53(10):2163-6. doi: 10.1007/s00125-010-1826-5
  51. Ruchat SM, Vohl MC, Weisnagel SJ, et al. Combining genetic markers and clinical risk factors improves the risk assessment of impaired glucose metabolism. *Ann Med*. 2010;42(3):196-206. doi: 10.3109/07853890903559716
  52. Rees SD, Hydrie MZ, Shera AS, et al. Replication of 13 genome-wide association (GWA)-validated risk variants for type 2 diabetes in Pakistani populations. *Diabetologia*. 2011;54(6):1368-74. doi: 10.1007/s00125-011-2063-2
  53. Janipalli CS, Kumar MV, Vinay DG, et al. Analysis of 32 common susceptibility genetic variants and their combined effect in predicting risk of Type 2 diabetes and related traits in Indians. *Diabet Med*. 2012;29(1):121-7. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03438.x
  54. Tam CH, Ho JS, Wang Y, et al. Use of net reclassification improvement (NRI) method confirms the utility of combined genetic risk score to predict type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8(12):e83093. doi: 10.1371/journal.pone.0083093
  55. Chatterjee N, Wheeler B, Sampson J, et al. Projecting the performance of risk prediction based on polygenic analyses of genome-wide association studies. *Nat Genet*. 2013;45(4):400-5, 405e1-3. doi: 10.1038/ng.2579
  56. Imamura M, Shigemizu D, Tsunoda T, et al. Assessing the clinical utility of a genetic risk score constructed using 49 susceptibility alleles for type 2 diabetes in a Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:e1667-73. doi: 10.1210/jc.2013-1642
  57. Shigemizu D, Abe T, Morizono T, et al. The construction of risk prediction models using GWAS data and its application to a type 2 diabetes prospective cohort. *PLoS One*. 2014;9(3):e92549. doi: 10.1371/journal.pone.0092549
  58. Qian Y, Lu F, Dong M, et al. Cumulative effect and predictive value of genetic variants associated with type 2 diabetes in Han Chinese: a case-control study. *PLoS One*. 2015;10:e0116537. doi: 10.1371/journal.pone.0116537
  59. Chikowore T, van Zyl T, Feskens EJ, Conradie KR. Predictive utility of a genetic risk score of common variants associated with type 2 diabetes in a black South African population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;122:1-8. doi: 10.1016/j.diabres.2016.09.019
  60. Janssens AC, Gwinn M, Houry MJ, Subramonia-Iyer S. Does genetic testing really improve the prediction of future type

- 2 diabetes? *PLoS Med.* 2006;3(2):e114-e127. doi: 10.1371/journal.pmed.0030114
61. Vaxillaire M, Veslot J, Dina C, et al. DESIR Study Group. Impact of common type 2 diabetes risk polymorphisms in the DESIR prospective study. *Diabetes.* 2008;57(1):244-54. doi: 10.2337/db07-0615
  62. Balkau B, Lange C, Fezeu L, et al. Predicting diabetes: clinical, biological, and genetic approaches: data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care.* 2008;31(10):2056-2061. doi: 10.2337/dc08-0368
  63. Rotger M, Gsponer T, Martinez R, et al. Swiss HIV Cohort Study. Impact of single nucleotide polymorphisms and of clinical risk factors on new-onset diabetes mellitus in HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis.* 2010;51(9):1090-8. doi: 10.1086/656630
  64. Hivert MF, Jablonski KA, Perreault L, et al. Updated genetic score based on 34 confirmed type 2 diabetes loci is associated with diabetes incidence and regression to normoglycemia in the diabetes prevention program. *Diabetes.* 2011;60(4):1340-1348. doi: 10.2337/db10-1119
  65. Schmid R, Vollenweider P, Bastardot F, et al. Current genetic data do not improve the prediction of type 2 diabetes mellitus: The CoLaus study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):E1338-41. doi: 10.1210/jc.2011-3412
  66. Raynor LA, Pankow JS, Duncan BB, et al. Novel risk factors and the prediction of type 2 diabetes in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care.* 2013;36(1):70-76. doi: 10.2337/dc12-0609
  67. Anand SS, Meyre D, Pare G, et al. Genetic information and the prediction of incident type 2 diabetes in a high-risk multiethnic population: the EpiDREAM genetic study. *Diabetes Care.* 2013;36(9):2836-2842. doi: 10.2337/dc12-2553
  68. Walford GA, Porneala BC, Dauriz M, et al. Metabolite traits and genetic risk provide complementary information for the prediction of future type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(9):2508-2514. doi: 10.2337/dc14-0560
  69. Vaxillaire M, Yengo L, Lobbens S, et al. Type 2 diabetes-related genetic risk scores associated with variations in fasting plasma glucose and development of impaired glucose homeostasis in the prospective DESIR study. *Diabetologia.* 2014;57:1601-10. doi: 10.1007/s00125-014-3277-x
  70. Talmud PJ, Cooper JA, Morris RW, et al. Sixty-five common genetic variants and prediction of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2015;64:1830-1840. doi: 10.2337/db14-1504
  71. Park HY, Choi HJ, Hong YC. Utilizing Genetic Predisposition Score in Predicting Risk of Type 2 Diabetes Mellitus Incidence: A Community-based Cohort Study on Middle-aged Koreans. *J Korean Med Sci.* 2015;30(8):1101-1109. doi: 10.3346/jkms.2015.30.8.1101
  72. Go MJ, Lee Y, Park S, et al. Genetic-risk assessment of GWAS-derived susceptibility loci for type 2 diabetes in a 10 year follow-up of a population-based cohort study. *J Hum Genet.* 2016;61(12):1009-1012. doi: 10.1038/jhg.2016.93
  73. Stančáková A, Kuulasmaa T, Kuusisto J, et al. Genetic risk scores in the prediction of plasma glucose, impaired insulin secretion, insulin resistance and incident type 2 diabetes in the METSIM study. *Diabetologia.* 2017;60(9):1722-1730. doi: 10.1007/s00125-017-4313-4
  74. Kim J, Kim J, Kwak MJ, Bajaj M. Genetic prediction of type 2 diabetes using deep neural network. *Clin Genet.* 2018;93(4):822-829. doi: 10.1111/cge.13175
  75. Wang Y, Zhang L, Niu M, et al. Genetic Risk Score Increased Discriminant Efficiency of Predictive Models for Type 2 Diabetes Mellitus Using Machine Learning: Cohort Study. *Front Public Health.* 2021;9:606711. doi: 10.3389/fpubh.2021.606711
  76. Chen X, Liu C, Si S, et al. Genomic risk score provides predictive performance for type 2 diabetes in the UK biobank. *Acta Diabetol.* 2021;58(4):467-474. doi: 10.1007/s00592-020-01650-1

#### ■ Автор для переписки

Хасанова Камия Булатовна  
Адрес: Казанский государственный медицинский университет,  
ул. Бултерова, 49, г. Казань, Республика Татарстан, Россия, 420012.

#### ■ Corresponding Author

Kamilya B. Khasanova  
Address: Kazan State Medical University, 49 Butlerova st., Kazan,  
Republic of Tatarstan, Russia, 420012.

E-mail: kamilya\_khasanova@mail.ru