

Генетические аспекты клинической эффективности агонистов глюкагоноподобного пептида 1-го типа

Е.Л. Головина^{✉1}, И.Р. Гришкевич¹, О.Е. Ваизова¹, Ю.Г. Самойлова¹, Д.В. Подчиненова¹, М.В. Матвеева¹, Д.А. Кудлай^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Представлен обзор публикаций, посвященных анализу генетических полиморфизмов гена, кодирующего рецептор глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1), и некоторых других генов, участвующих в реализации его физиологического действия. Цель – выявить информацию о генах, полиморфизм которых может оказывать влияние на эффективность агонистов ГПП-1. Обзор проводился в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020, поиск публикаций осуществлялся по базам данных PubMed (включая Medline), Web of Science, а также российским научным электронным библиотекам eLIBRARY.RU с 1993 по 2022 г. Описан полиморфизм нескольких генов (*GLP1R*, *TCF7L2*, *CNR1*, *SORCS1*, *WFS1*, *PPARD*, *CTRB1/2*), которые могут оказывать влияние на течение и терапию сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома и ожирения. Однонуклеотидные замены в некоторых участках данных генов могут как понижать, так и повышать клиническую эффективность терапии сахарного диабета и метаболического синдрома с помощью агонистов ГПП-1: эксенатид, лираглутид. Данных о роли генетических вариаций в строении продуктов данных генов в эффективности других агонистов ГПП-1 не найдено.

Ключевые слова: гены, полиморфизм, сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение, эксенатид, лираглутид

Для цитирования: Головина Е.Л., Гришкевич И.Р., Ваизова О.Е., Самойлова Ю.Г., Подчиненова Д.В., Матвеева М.В., Кудлай Д.А. Генетические аспекты клинической эффективности агонистов глюкагоноподобного пептида 1-го типа. Терапевтический архив. 2023;95(3):274–278. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202150

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Genetic aspects of type 1 glucagon peptide agonists clinical efficacy: A review

Evgenya L. Golovina^{✉1}, Ivan R. Grishkevich¹, Olga E. Vaizova¹, Iuliia G. Samoiloiva¹, Darja V. Podchinenova¹, Mariia V. Matveeva¹, Dmitry A. Kudlay^{2,3}

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russia

Abstract

A review of publications devoted to the analysis of genetic polymorphisms of the gene encoding the glucagon-like peptide type 1 receptor and some other genes directly and indirectly involved in the implementation of its physiological action is presented. The aim of the study: to search for information on genes polymorphism that can affect the effectiveness of glucagon-like peptide type 1 agonists. The review was carried out in accordance with the PRISMA 2020 recommendations, the search for publications was based on PubMed databases (including Medline), Web of Science, as well as Russian scientific electronic source eLIBRARY.RU from 1993 to 2022. The several genes polymorphisms (*GLP1R*, *TCF7L2*, *CNR1*, *SORCS1*, *WFS1*, *PPARD*, *CTRB1/2*) that may affect the course and therapy of type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and obesity, was described. Single nucleotide substitutions in some regions of these genes can both decrease and increase the clinical efficacy of the treatment of diabetes mellitus and metabolic syndrome with the help of type 1 glucagon-like peptide agonists: exenatide, liraglutide. Data on the role of genetic variations in the structure of the products of these genes in the effectiveness of other type 1 glucacone-like peptide agonists have not been found.

Keywords: genes, polymorphism, diabetes mellitus, metabolic syndrome, obesity, exenatide, liraglutide

For citation: Golovina EL, Grishkevich IR, Vaizova OE, Samoiloiva IuG, Podchinenova DV, Matveeva MV, Kudlay DA. Genetic aspects of type 1 glucagon peptide agonists clinical efficacy: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(1):274–278. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202150

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Головина Евгения Леонидовна – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ. Тел.: +7(913)801-08-06; e-mail: golovina.el@ssmu.ru; ORCID: 0000-0001-6132-9617

[✉]Evgenya L. Golovina. E-mail: golovina.el@ssmu.ru; ORCID: 0000-0001-6132-9617

Гришкевич Иван Романович – студент 4-го курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО СибГМУ. E-mail: vanya0902w@icloud.com; ORCID: 0000-0002-8581-7049

Ivan R. Grishkevich. ORCID: 0000-0002-8581-7049

Ваизова Ольга Евгеньевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ. E-mail: vaizova.oe@ssmu.ru; ORCID: 0000-0003-4083-976X

Olga E. Vaizova. ORCID: 0000-0003-4083-976X

Самойлова Юлия Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ. E-mail: samoilova_y@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-2667-4842

Iuliia G. Samoiloiva. ORCID: 0000-0002-2667-4842

Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) является одной из глобальных проблем здравоохранения в мире. Число больных СД 2 с каждым годом увеличивается. Длительное течение заболевания способствует развитию тяжелых осложнений, таких как ретинопатия, нефропатия, сердечно-сосудистые расстройства [1]. Основной целью лечения СД 2 является предотвращение или отсрочка микро- и макрососудистых осложнений путем достижения целевых значений уровня гликемии, при необходимости – снижения веса и управления сердечно-сосудистыми факторами риска [2].

Наиболее распространенным методом терапии является прием сахароснижающих препаратов различных групп. Но, несмотря на использование комбинированной терапии и тщательный подбор доз, существует популяция пациентов, у которых не удается достичь достаточного сахароснижающего эффекта, в том числе при лечении агонистами рецептора глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1).

Цель исследования – выявить информацию о генах, полиморфизм которых может оказывать влияние на эффективность агонистов ГПП-1.

Обзор проводился в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020, поиск публикаций осуществлялся по базам данных PubMed (включая Medline), Web of Science, а также российским научным электронным библиотекам eLIBRARY.RU с 1993 по 2022 г.

В настоящее время разработаны аналоги ГПП-1, структурно сходные с ним и оказывающие выраженное влияние на уровень глюкозы, а также устойчивые к инактивации дипептидилпептидазой-4. В клинической практике чаще всего используются эксенатид, лираглутид, семаглутид, дулаглутид [3, 4]. Препараты разработаны на основе человеческого ГПП-1 или эксендина-4, между различными агонистами есть структурные различия, влияющие на фармакокинетические параметры [4]. Одной из возможных причин низкой терапевтической эффективности аналогов ГПП-1 могут являться изменения в ряде генов, ответственных за эффективность препаратов и выраженность их побочных эффектов.

Гены и их полиморфизмы, ассоциированные с СД 2 и терапевтическим ответом на агонисты рецептора ГПП-1

1. *GLP1R* (англ. Glucagon-like peptide-1 receptor). Рецептор ГПП-1 кодируется геном *GLP1R*, расположенным на хромосоме 6p21.2 [5]. Описаны изменения кодирующих, а также регуляторных участков гена *GLP1R* [6]. Мутации в гене изменяют как физиологические эффекты эндогенного ГПП-1, так и реакцию рецептора на различные агонисты. А. Sathanathan и соавт. (2010 г.) оценивали влияние полиморфизмов гена рецептора ГПП-1

на секрецию инсулина в ответ на гипергликемию и инфузию ГПП-1 у субъектов, не страдающих СД. Два single nucleotide polymorphism (SNP) (rs6923761 и rs3765467) были связаны с изменением чувствительности β -клеток в ответ на инфузию ГПП-1 [7]. Выявлена связь между полиморфизмом rs2302382 *GLP1R* и СД 2 в популяции пациентов Египта [8]. Показана роль SNP rs3765467 и rs10305492 в *GLP1R* в снижении секреции инсулина и гибели β -клеток [9]. В то же время обнаружено, что низкочастотный миссенс-вариант *GLP1R* (Ala316Thr; rs10305492) связан с более низким риском развития СД 2 и сердечно-сосудистых осложнений [10].

2. *TCF7L2* (англ. Transcription factor 7 like 2). Ген *TCF7L2* человека был картирован на хромосоме 10q25.3 и первоначально секвенирован в клеточных линиях колоректального рака [11]. Ген *TCF7L2* кодирует фактор транскрипции, необходимый для поддержания базальной и индуцированной агонистами рецептора ГПП-1 пролиферации β -клеток [12]. От транскрипционной активности *TCF7L2* зависит экспрессия рецептора ГПП-1 [13]. Выявлена связь между вариантами гена *TCF7L2* и СД 2. Показано, что носители аллеля T rs7903146 гена *TCF7L2* имеют повышенный риск развития СД 2 вследствие сниженной чувствительности β -клеток к смешанной пище и эффектов инкретинов [14]. Выявлены вариации в гене *TCF7L2*, связанные с нарушением секреции инсулина, индуцированной ГПП-1. Наиболее вероятными кандидатами риска развития СД 2 являются SNP rs7903146 и rs12255372 [15].
3. *CNR1* (англ. Cannabinoid receptor 1). Ген *CNR1* расположен на хромосоме 16q15, кодирует каннабиноидный рецептор типа 1. Различные генетические варианты *CNR1* связаны с повышенным уровнем индекса инсулинорезистентности [16]. SNP rs1049353 ассоциирован со снижением уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов с ожирением и СД 2 при лечении агонистами рецептора ГПП-1 [17].
4. *SORCS1* (англ. Sortilin related VPS10 domain containing receptor 1). Ген *SORCS1* человека расположен на хромосоме 10q25.1. Кодирует белок сортилин, участвующий в сортировке вакуолярных белков. На клеточном уровне он осуществляет транспорт белка между внутриклеточными компартментами, регулируя метаболизм глюкозы и липидов [18]. Полногеномные исследования показали, что *SORCS1* связан с СД 2 и его осложнениями [19]. Обнаружена связь однонуклеотидных полиморфизмов и гаплотипов *SORCS1* с уровнем инсулина натощак и его секрецией у пациентов с ишемической болезнью сердца, не страдающих СД 2, и пациентов с СД 2, особенно у женщин с избыточной массой

Подчиненова Дарья Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ.
E-mail: darvas_42@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6212-4568

Матвеева Мария Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ.
E-mail: matveeva.mariia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9966-6686

Кудлай Дмитрий Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии Института фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. лаб. персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71 ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии»».
E-mail: d624254@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1878-4467

Darja V. Podchinenova. ORCID: 0000-0001-6212-4568

Mariia V. Matveeva. ORCID: 0000-0001-9966-6686

Dmitry A. Kudlay. ORCID: 0000-0003-1878-4467

- тела [20]. SNP rs1416406 значительно влиял на уровни стимулированной глюкозы в плазме и увеличивал секрецию инсулина у женщин с ожирением [21].
5. *WFS1* (англ. Wolfram ER transmembrane glycoprotein). Ген *WFS1* локализуется на хромосоме 4p16.1 и кодирует вольфрамин, повсеместно экспрессируемый гликопротеин мембраны эндоплазматического ретикула (ЭПР), участвующий в регуляции клеточного гомеостаза кальция [22]. Мутации в *WFS1* вызывают развитие синдрома Вольфрама, характеризующегося различными расстройствами, включая СД [23]. Дефицит вольфрамина приводит к потере β -клеток, возможно, как следствие усиленной стрессовой реакции ЭПР. В результате усиливается апоптоз β -клеток [24]. Показано, что rs10010131 в интроне 4 гена *WFS1* связан с риском развития СД 2. Предполагается, что функции β -клеток и реакции на ГПП-1 нарушаются вследствие изменения гомеостаза ЭПР [25].
 6. *PPARD* (англ. Peroxisome proliferator activated receptor delta). Ген *PPARD* расположен на хромосоме 6p21.1-p21.2. Его продукт PPAR- δ (также называемый PPAR- β) играет важную роль в развитии резистентности к инсулину и функционировании β -клеток [26]. Терапия специфическими агонистами PPAR- δ усиливает β -окисление, снижает уровень свободных жирных кислот и повышает чувствительность к инсулину [27]. Активация PPAR- β/δ улучшает чувствительность гепатоцитов к инсулину и уменьшает повреждение печени [28]. Полиморфизм rs2016520 в гене *PPARD* ассоциирован с нарушением липидного обмена, ожирением, метаболическим синдромом (МС) и СД 2 в популяции пациентов Китая. У носителей аллеля G полиморфизма rs2016520 обнаружены более низкие уровни глюкозы плазмы натощак, инсулинорезистентности и лучшие показатели индекса чувствительности к инсулину [29]. Также установлена роль SNP rs2016520 и rs3777744 в терапевтическом ответе на агонисты рецептора ГПП-1 [26].
 7. *CTRB1/2* (англ. Chymotrypsinogen B1/2). Ген *CTRB1/2* кодирует химотрипсиногены B1 и B2, которые секретируются поджелудочной железой в кишечник и являются предшественниками протеолитического фермента химотрипсина. Химотрипсиногены синтезируются в экзокринной части поджелудочной железы и в β -клетках [30]. Продемонстрировано, что аллель G в rs7202877 является локусом количественного признака экспрессии для *CTRB1* и *CTRB2*, что приводит к усилению активности химотрипсина, секреции инкретинов и повышению чувствительности β -клеток к ГПП-1. У носителей G-аллеля наблюдается более высокая секреция инсулина после пероральной нагрузки глюкозой [31].

Ассоциация генетических полиморфизмов с терапевтической эффективностью эксенатида

Эксенатид, один из первых агонистов рецептора ГПП-1, связывается с рецептором с большей аффинностью, чем его природный лиганд, благодаря COOH-концевой последовательности из девяти аминокислот, которая отсутствует в нативном ГПП-1. Показана связь генетических вариантов в *GLP1R* (rs6923761) и *TCF7L2* (rs7903146) с увеличением времени опорожнения желудка и потерей веса у пациентов с ожирением, получавших эксенатид [32]. Вариант аллеля T rs10305420 гена *GLP1R* был связан с меньшей потерей веса и снижением уровня гликированного гемоглобина

после 6 мес лечения эксенатидом [33]. Наличие аллеля T rs7903146 гена *TCF7L2* у лиц с СД 2 ассоциировано с повышенной секрецией инсулина, проинсулина и С-пептида по сравнению с носителями этого аллеля, и отсутствуют различия в концентрации глюкозагона или глюкозы в крови. После лечения эксенатидом носители аллеля T показали значительно сниженные постпрандиальные уровни инсулина в плазме и пиковые уровни С-пептида по сравнению с носителями. То есть аллель T rs7903146 гена *TCF7L2* нарушает чувствительность к инсулину и является диабетогенным [34]. На эффект эксенатида оказывает влияние SNP rs1416406 гена *SORCS1*. У пациентов с генотипом GG наблюдалось улучшение функции β -клеток после лечения эксенатидом по сравнению с пациентами с аллелем А. Функцию β -клеток оценивали по индексу проинсулин/инсулин натощак. Предполагается, что у больных СД 2 с генотипом GG лечение эксенатидом окажет больший эффект и улучшит показатели гликемии [35]. Установлена роль SNP rs10010131 в интроне *WFS1* в эффективном снижении массы тела больных СД 2, принимавших эксенатид в комбинации с дапаглифлозином [36]. Доказана связь полиморфизмов *PPARD* rs2016520 и rs3777744 с эффективностью монотерапии эксенатидом из-за ключевой роли PPAR δ в регуляции резистентности к инсулину посредством воздействия на экспрессию рецептора ГПП-1 [26].

Ассоциация генетических полиморфизмов с терапевтической эффективностью лираглутида

Лираглутид представляет собой ацилированный аналог ГПП-1 с гомологией 97% аминокислот с нативным ГПП-1 и пролонгированным действием.

Прием лираглутида приводил к улучшению антропометрических параметров у пациентов с СД 2 и избыточной массой тела с вариантным аллелем А полиморфизма rs6923761 *GLP1R*. У носителей аллеля А наблюдалось большее снижение массы тела и жировой массы после лечения [37]. Полиморфизм *GLP1R* rs10305420 объясняет индивидуальные различия в реакции на лираглутид в отношении потери веса у женщин с ожирением, страдающих синдромом поликистозных яичников. Носители хотя бы одного полиморфного аллеля rs10305420 имели недостаточный ответ на лечение по сравнению с носителями двух аллелей дикого типа. Носители хотя бы одного полиморфного аллеля rs6923761 имели тенденцию к более выраженному ответу на лечение лираглутидом по сравнению с носителями двух аллелей дикого типа [38]. У пациентов с ожирением, носителей аллеля А *GLP1R* rs6923761, получавших лираглутид, наблюдалось пролонгирование скорости опорожнения желудка и большая потеря массы тела [32]. Полиморфизм *CNR1* зарегистрирован как распространенный полиморфизм (rs1049353) с потенциальными последствиями для потери веса. Существует связь аллеля А с улучшением резистентности к инсулину вследствие снижения массы тела после лечения лираглутидом у пациентов с ожирением и СД 2. У лиц, не являющихся носителями аллеля А, наблюдалась нормализация уровня холестерина после снижения массы тела [17]. Носители G-аллеля rs7202877 в *CTRB1/2* не показали лучшего ответа на лечение лираглутидом с точки зрения гликемического контроля и снижения веса [39].

Заключение

Полиморфизм генов *GLP1R*, *TCF7L2*, *CNR1*, *SORCS1*, *WFS1*, *PPARD*, *CTRB1/2* может оказывать влияние на лечение и терапию СД 2 и МС. Однонуклеотидные замены в

некоторых участках данных генов могут как понижать, так и повышать клиническую эффективность терапии СД 2 и МС с помощью агонистов ГПП-1: эксенатида, лираглутида. Данных о роли генетических вариаций в эффективности терапии другими агонистами ГПП-1 не найдено.

Большое количество данных о влиянии полиморфизмов различных генов указывает на необходимость проведения генетического тестирования для повышения эффективности терапии агонистами рецептора ГПП-1. Это может способствовать персонализированному, более эффективному и безопасному лечению СД 2 и ожирения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Е.Л. Головина – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания; И.Р. Гришкевич – поиск и анализ литературы, обработка результатов исследования; О.Е. Ваизова – разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта рукописи, ответственность за целостность содержания

статьи; Ю.Г. Самойлова – разработка концепции и дизайна исследования, окончательное утверждение для публикации рукописи; Д.В. Подчинова – анализ литературы, проверка критически важного интеллектуального содержания; М.В. Матвеева – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания; Д.А. Кудлай – анализ полученных результатов и их описания в рукописи, научное редактирование статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Evgenya L. Golovina – concept and design of research, data analysis and interpretation, content verification; Ivan R. Grishkevich – literature search and analysis, processing of research results; Olga E. Vaizova – development of the concept and design of the study, verification of intellectual content, approval of the final version of the manuscript; Iuliia G. Samoiloa – development of the concept and design of the study, final approval of the manuscript for publication; Darja V. Podchinnova – analysis of literature, verification of intellectual content; Mariia V. Matveeva – justification of manuscript, verification of intellectual content; Dmitry A. Kudlay – analysis of the obtained results and their descriptions in the manuscript, scientific editing of the article.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1-го типа

МС – метаболический синдром

СД 2 – сахарный диабет 2-го типа

ЭПР – эндоплазматический ретикулум

SNP (single nucleotide polymorphism) – однонуклеотидный полиморфизм

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Демидова Т.Ю. Сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа за гранью гликемического контроля. *Сахарный диабет*. 2010;13(3):111-6 [Demidova TYu. Vascular complications of type 2 diabetes mellitus beyond glycemic control]. *Diabetes mellitus*. 2010;13(3):111-16 (in Russian)].
2. Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1: безграничный потенциал применения. *Доктор.Ру*. 2020;19(2):6-12 [Demidova TYu, Kozhevnikov AA. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: limitless potential applications]. *Doktor.Ru*. 2020;19(2):6-12 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2020-19-2-6-12
3. Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Олейник О.А. Исследование антропометрических, метаболических параметров и когнитивных функций у пациентов с ожирением на фоне снижения массы тела при проведении терапии препаратом лираглутид 3 мг. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2022;11(4):21-5 [Samoilova YuG, Matveeva MV, Oleynik OA. Anthropometric, metabolic parameters and cognitive functions investigation in patients with obesity treated with liraglutide 3 mg. *Endocrinology: news, opinions, training*. 2022;11(4):21-5 (in Russian)]. DOI:10.33029/2304-9529-2022-11-4-00-00
4. Галстян Г.Р., Каратаева Е.А., Юдович Е.А. Эволюция агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в терапии сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2017;20(4):286-98 [Galstyan GR, Karataeva EA, Yudovich EA. Evolution of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(4):286-98 (in Russian)].
5. Stoffel M, Espinosa R 3rd, Le Beau MM, Bell GI. Human glucagon-like peptide-1 receptor gene. Localization to chromosome band 6p21 by fluorescence in situ hybridization and linkage of a highly polymorphic simple tandem repeat DNA polymorphism to other markers on chromosome 6. *Diabetes*. 1993;42(8):1215-8. DOI:10.2337/diab.42.8.1215
6. Tokuyama Y, Matsui K, Egashira T, et al. Five missense mutations in glucagon-like peptide 1 receptor gene in Japanese population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;66(1):63-9. DOI:10.1016/j.diabres.2004.02.004
7. Sathananthan A, Man CD, Micheletto F, et al. Common genetic variation in GLP1R and insulin secretion in response to exogenous GLP-1 in nondiabetic subjects: a pilot study. *Diabetes Care*. 2010;33(9):2074-6. DOI:10.2337/dc10-0200
8. Shalaby SM, Zidan HE, Shokry A, et al. Association of incretin receptors genetic polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in Egyptian patients. *J Gene Med*. 2017;19(9-10):10.1002/jgm.2973. DOI:10.1002/jgm.2973
9. Li W, Li P, Li R, et al. GLP1R Single-Nucleotide Polymorphisms rs3765467 and rs10305492 Affect β Cell Insulin Secretory Capacity and Apoptosis Through GLP-1. *DNA Cell Biol*. 2020;39(9):1700-10. DOI:10.1089/dna.2020.5424
10. El Eid L, Reynolds CA, Tomas A, Jones B. Biased agonism and polymorphic variation at the GLP-1 receptor: Implications for the development of personalised therapeutics. *Pharmacol Res*. 2022;184:106411. DOI:10.1016/j.phrs.2022.106411
11. Del Bosque-Plata L, Martínez-Martínez E, Espinoza-Camacho MÁ, Gragnoli C. The Role of TCF7L2 in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2021;70(6):1220-8. DOI:10.2337/db20-0573
12. Liu Z, Habener JF. Glucagon-like peptide-1 activation of TCF7L2-dependent Wnt signaling enhances pancreatic beta cell proliferation. *J Biol Chem*. 2008;283:8723-35. DOI:10.1074/jbc.M706105200
13. Shu L, Matveyenko AV, Kerr-Conte J, et al. Decreased TCF7L2 protein levels in type 2 diabetes mellitus correlate with downregulation of GIP- and GLP-1 receptors and impaired beta-cell function. *Hum Mol Genet*. 2009;18:2388-99. DOI:10.1093/hmg/ddp178
14. Pilgaard K, Jensen CB, Schou JH, et al. The T allele of rs7903146 TCF7L2 is associated with impaired insulinotropic action of incretin hormones, reduced 24 h profiles of plasma insulin and glucagon, and increased hepatic glucose production in young healthy men. *Diabetologia*. 2009;52(7):1298-307. DOI:10.1007/s00125-009-1307-x
15. Schäfer SA, Tschrüter O, Machicao F, et al. Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription

- factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms. *Diabetologia*. 2007;50(12):2443-50. DOI:10.1007/s00125-007-0753-6
16. De Miguel-Yanes JM, Manning AK, Shrader P, et al. Variants at the endocannabinoid receptor CB1 gene (CNR1) and insulin sensitivity, type 2 diabetes and coronary heart disease. *Obesity*. 2011;19:2031-7. DOI:10.1038/oby.2011.135
17. De Luis DA, Ovalle HF, Soto GD, et al. Role of genetic variation in the cannabinoid receptor gene (CNR1) (G1359A polymorphism) on weight loss and cardiovascular risk factors after liraglutide treatment in obese patients with diabetes mellitus type 2. *J Investig Med*. 2014;62:324-7. DOI:10.2310/JIM.0000000000000032
18. Huang G, Buckler-Pena D, Nauta T, et al. Insulin responsiveness of glucose transporter 4 in 3T3-L1 cells depends on the presence of sortilin. *Mol Biol Cell*. 2013;24(19):3115-22. DOI:10.1091/mbc.E12-10-0765
19. Yau B, Blood Z, An Y, et al. Type 2 diabetes-associated single nucleotide polymorphism in Sorcs1 gene results in alternative processing of the Sorcs1 protein in INS1 β -cells. *Sci Rep*. 2019;9(1):19466. DOI:10.1038/s41598-019-55873-6
20. Goodarzi MO, Lehman DM, Taylor KD, et al. SORCS1: a novel human type 2 diabetes susceptibility gene suggested by the mouse. *Diabetes*. 2007;56(7):1922-9. DOI:10.2337/db06-1677
21. Hrovat A, Kravos NA, Goričar K, et al. SORCS1 polymorphism and insulin secretion in obese women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(5):395-8. DOI:10.3109/09513590.2015.1126818
22. Takei D, Ishihara H, Yamaguchi S, et al. WFS1 protein modulates the free Ca(2+) concentration in the endoplasmic reticulum. *FEBS Lett*. 2006;580(24):5635-40. DOI:10.1016/j.febslet.2006.09.007
23. Rendtorff ND, Lodahl M, Boulahbel H, et al. Identification of p.A684V missense mutation in the WFS1 gene as a frequent cause of autosomal dominant optic atrophy and hearing impairment. *Am J Med Genet Part A*. 2011;155:1298-313. DOI:10.1002/ajmg.a.33970
24. Yamada T, Ishihara H, Tamura A, et al. WFS1-deficiency increases endoplasmic reticulum stress, impairs cell cycle progression and triggers the apoptotic pathway specifically in pancreatic beta-cells. *Hum Mol Genet*. 2006;15(10):1600-9. DOI:10.1093/hmg/ddl081
25. Schäfer SA, Müssig K, Staiger H, et al. A common genetic variant in WFS1 determines impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion. *Diabetologia*. 2009;52(6):1075-82. DOI:10.1007/s00125-009-1344-5
26. Song J, Li N, Hu R, et al. Effects of PPAR δ gene variants on the therapeutic responses to exenatide in chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:949990. DOI:10.3389/fendo.2022.949990
27. Bojic LA, Telford DE, Fullerton MD, et al. PPAR δ activation attenuates hepatic steatosis in Ldlr $^{-/-}$ mice by enhanced fat oxidation, reduced lipogenesis, and improved insulin sensitivity. *J Lipid Res*. 2014;55(7):1254-66. DOI:10.1194/jlr.M046037
28. Zarei M, Aguilar-Recarte D, Palomer X, Vázquez-Carrera M. Revealing the role of peroxisome proliferator-activated receptor β/δ in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2021;114:154342. DOI:10.1016/j.metabol.2020.154342
29. Tang L, Lü Q, Cao H, et al. PPAR δ rs2016520 polymorphism is associated with metabolic traits in a large population of Chinese adults. *Gene*. 2016;585(2):191-5. DOI:10.1016/j.gene.2016.02.035
30. 't Hart LM, Fritsche A, Nijpels G, et al. The CTRB1/2 locus affects diabetes susceptibility and treatment via the incretin pathway. *Diabetes*. 2013;62(9):3275-81. DOI:10.2337/db13-0227
31. Florez JC. Pharmacogenetic perturbations in humans as a tool to generate mechanistic insight. *Diabetes*. 2013;62(9):3019-21. DOI:10.2337/db13-0871
32. Chedid V, Vijayvargiya P, Carlson P, et al. Allelic variant in the glucagon-like peptide 1 receptor gene associated with greater effect of liraglutide and exenatide on gastric emptying: A pilot pharmacogenetics study. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(7):e13313. DOI:10.1111/nmo.13313
33. Yu M, Wang K, Liu H, Cao R. GLP1R variant is associated with response to exenatide in overweight Chinese Type 2 diabetes patients. *Pharmacogenomics*. 2019;20(4):273-7. DOI:10.2217/pgs-2018-0159
34. Ferreira MC, da Silva MER, Fukui RT, et al. Effect of TCF7L2 polymorphism on pancreatic hormones after exenatide in type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:10. DOI:10.1186/s13098-019-0401-6
35. Zhou LM, Xu W, Yan XM, et al. Association between SORCS1 rs1416406 and therapeutic effect of exenatide. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017;97(18):1415-9 (in Chinese). DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.18.013
36. Pereira MJ, Lundkvist P, Kamble PG, et al. A Randomized Controlled Trial of Dapagliflozin Plus Once-Weekly Exenatide Versus Placebo in Individuals with Obesity and Without Diabetes: Metabolic Effects and Markers Associated with Bodyweight Loss. *Diabetes Ther*. 2018;9(4):1511-32. DOI:10.1007/s13300-018-0449-6
37. De Luis DA, Diaz Soto G, Izaola O, Romero E. Evaluation of weight loss and metabolic changes in diabetic patients treated with liraglutide, effect of RS 6923761 gene variant of glucagon-like peptide 1 receptor. *J Diabetes Complicat*. 2015;29:595-8. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2015.02.010
38. Jensterle M, Pirš B, Goričar K, et al. Genetic variability in GLP-1 receptor is associated with inter-individual differences in weight lowering potential of liraglutide in obese women with PCOS: a pilot study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(7):817-24. DOI:10.1007/s00228-015-1868-1
39. Kyriakidou A, Kyriazou AV, Koufakis T, et al. Clinical and Genetic Predictors of Glycemic Control and Weight Loss Response to Liraglutide in Patients with Type 2 Diabetes. *J Pers Med*. 2022;12(3):424. DOI:10.3390/jpm12030424

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.03.2023



OMNIDOCTOR.RU