

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

На правах рукописи

Шабанова Елизавета Сергеевна

**АССОЦИАЦИЯ РЯДА ВАРИАНТОВ НУКЛЕОТИДНОЙ  
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ГЕНОВ С ПРОГНОЗОМ РАЗВИТИЯ  
САХАРНОГО ДИАБЕТА ВТОРОГО ТИПА**

3.1.19. Эндокринология

Диссертация на соискание  
ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Максимов Владимир Николаевич

Новосибирск – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1. Современные представления о СД2 .....	14
1.1.1. Определение.....	14
1.1.2. Эпидемиология.....	14
1.1.3. Этиология и патогенез .....	20
1.1.4. Современные представления о генетической основе СД2 .....	27
1.2. Модели прогнозирования риска развития СД2.....	31
1.2.1. Простые модели прогнозирования риска развития СД2.....	33
1.2.2. Прогнозирование риска развития СД2 при помощи полигенной оценки и клинических переменных.....	44
1.3. Вклад включенных в исследование вариантов нуклеотидной последовательности генов в патогенез СД2 .....	47
1.3.1. rs7903146 гена <i>TCF7L2</i> .....	47
1.3.2. rs13266634 гена <i>SLC30A8</i> .....	51
1.3.3. rs1799883 гена <i>FABP2</i> .....	53
1.3.4. rs17782313 гена <i>MC4R</i> .....	55
1.3.5. rs6773957 гена <i>ADIPOQ</i> .....	60
1.3.6. rs2237892 гена <i>KCNQ1</i> .....	65
1.4. Заключение .....	67
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	69
2.1. Общая характеристика банка ДНК, группы СД2 и контрольной группы.....	69
2.2. Выбор генов-кандидатов .....	70
2.3. Выделение ДНК.....	73
2.4. Генотипирование rs7903146 гена <i>TCF7L2</i> .....	73
2.5. Генотипирование rs13266634 гена <i>SLC30A8</i> .....	74
2.6. Генотипирование rs1799883 гена <i>FABP2</i> .....	75

2.7. Генотипирование rs17782313 гена <i>MC4R</i> .....	76
2.8. Генотипирование rs6773957 гена <i>ADIPOQ</i> и rs2237892 гена <i>KCNQ1</i> .....	76
2.9. Статистическая обработка полученных результатов .....	77
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ .....	78
3.1. Исследование ассоциации с СД2 изучаемых вариантов нуклеотидных последовательностей.....	78
3.1.1. rs7903146 гена <i>TCF7L2</i> и его ассоциация с СД2.....	78
3.1.2. rs13266634 гена <i>SLC30A8</i> и его ассоциация с СД2 .....	96
3.1.3. rs1799883 гена <i>FABP2</i> и его ассоциация с СД2 .....	105
3.1.4. rs17782313 гена <i>MC4R</i> и его ассоциация с СД2.....	107
3.1.5. rs6773957 гена <i>ADIPOQ</i> и его ассоциация с СД2 .....	109
3.1.6. rs2237892 гена <i>KCNQ1</i> и его ассоциация с СД2 .....	111
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	115
ВЫВОДЫ .....	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	120
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	123
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА .....	159

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является социально значимым заболеванием, распространенность которого неуклонно растет в течение последних лет. В 2022 году примерно 800 миллионов (95% доверительный интервал (95%ДИ) 757—908) человек во всем мире страдали сахарным диабетом [164]. По последним оценкам IDF (International Diabetes Federation – Международная Федерация Диабета), 589 миллионов взрослых (20—79 лет) во всем мире страдают сахарным диабетом, а к 2050 году их число возрастет до 853 миллионов [110]. 1 из 8 взрослых подвержен высокому риску развития СД2 и поскольку это хроническое заболевание, которое длится всю жизнь, профилактика СД2 стала серьезной проблемой для систем здравоохранения во всем мире. Это заболевание является причиной высокой смертности из-за таких осложнений, как почечная недостаточность, ампутации, сердечно-сосудистые заболевания и цереброваскулярные нарушения. В 2024 году во всем мире в возрасте 20—79 лет от осложнений сахарного диабета умерло около 34 миллионов человек. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Американская диабетическая ассоциация (АДА) разработали диагностические критерии для выявления сахарного диабета, но, учитывая сложность и трудности, связанные с ранним выявлением данного заболевания, полагаться только на лабораторные показатели не стоит [77].

СД2 в значительной степени связан с генетической предрасположенностью, что объясняет неуклонный рост числа исследований, сравнивающих точность прогнозирования риска развития СД2 с использованием генетических показателей [138,158]. Предполагаемая степень наследуемости СД2 составляет от 30% до 70% [134]. Современные крупномасштабные полногеномные исследования и высокопроизводительное секвенирование позволили выявить сотни генетических вариантов, ассоциированных с СД2 [218,235]. Это дает возможность использовать генетические методы для потенциального улучшения нашего подхода к раннему

выявлению СД2 и более точной адаптации профилактических мер. Добавление в шкалы риска генетических маркеров в теории должно повысить точность моделей риска и обеспечить необходимый персонализированный подход в диагностике заболевания [62].

Генетические маркеры наряду с клиническими факторами риска имеют важное прогностическое значение, а их комплексное использование решит проблему более точной оценки риска развития заболевания. Актуален поиск новых проверенных на конкретных популяциях молекулярно-генетических маркеров риска развития СД2 с их последующим включением в рискометры. Более точное прогнозирование сахарного диабета позволит применять профилактические мероприятия и лечение более персонализировано, эффективно и экономично. Эта задача актуальна не только для сахарного диабета, а в равной степени и для других заболеваний, в отношении которых в настоящее время выявлены гены предрасположенности в результате полногеномных исследований [62,64]. Применение шкал риска с последующими профилактическими мероприятиями может отсрочить начало СД2 у людей с нарушениями толерантности к глюкозе.

### **Степень разработанности темы исследования**

В онлайн-каталоге генов и генетических заболеваний человека OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man – онлайн-каталог менделевского наследования у человека) при поиске по ключевому слову «diabetes» находится более 1200 рефератов [170]. Это рефераты как по генам, так и по фенотипам. В базе данных HuGE Navigator (Navigator for Human Genome Epidemiology – навигатор по эпидемиологии генома человека) содержится информация о 140 генах, ассоциированных с СД2 [107]. Информации накоплено уже много, но перехода количества в качество пока не произошло, не случилось того качественного прорыва в понимании этиопатогенеза заболевания, который привел бы к разработке алгоритма ведения больных, совмещающего в себе представления доказательной медицины с персонализированным подходом.

Известно много внешних факторов и генетических маркеров, ассоциированных с развитием СД2. Большинство генов, в которых локализованы эти варианты, ассоциированы с секрецией инсулина, хотя точные молекулярные механизмы остаются в значительной степени неизвестными [205]. Большинство выполненных исследований направлено на изучение вклада отдельных факторов в развитие СД2. Недорогим и доступным методом выявления лиц с высоким риском развития гипергликемии является использование шкал риска. По данным литературы, насчитывается около 10 видов шкал и ведутся дальнейшие исследования по их разработке или адаптации к различным популяциям [16].

С целью поиска молекулярно-генетических маркеров СД2 проведено множество исследований. Существует несколько подходов к дизайну и методологии исследований молекулярно-генетической основы СД2. Исследования дизайна «случай-контроль» в основном касаются сравнения частот аллелей и генотипов молекулярно-генетических маркеров риска развития СД2 между группой лиц с СД2 и контрольной группой [88,91]. Основные методы, применяемые в таких исследованиях – полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени и ПЦР с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов (ПЦР – ПДРФ). Так как данные исследования проводятся в определенных половых, возрастных, этнических группах в силу генетической гетерогенности разных стран и значительных различий в условиях жизни населения, возможно появление разнородности полученных результатов [173,174,192]. Ряд вариантов генов оказывается маркером риска СД2 только для определенной этнической, половой или возрастной группы. Существуют исследования по проверке вклада одного и того же варианта в развитие СД2 в нескольких странах, разных половозрастных группах и зачастую результаты таких исследований являются противоречивыми [71,150,207]. Поэтому требуется проверка причастности к СД2 молекулярно-генетических маркеров, выявленных в зарубежных исследованиях, в каждой популяции. В последнее время широко распространены исследования GWAS (Genome-Wide Association Study – полногеномный поиск ассоциаций) и исследования с применением технологий

секвенирования NGS (Next-Generation Sequencing – секвенирование нового поколения), которые проводятся в группах лиц с СД2 и позволяют найти новые локусы и варианты генов, вклад которых в развитие СД2 ранее был не очевидным [64]. Полученные таким образом результаты требуют обязательной проверки в исследованиях дизайна «случай-контроль» для более тщательной оценки их вклада в развитие нозологии, поскольку иногда не удается воспроизвести рутинными методами результаты, полученные современными молекулярно-генетическими методами.

В настоящее время для прогнозирования СД2 используются различные рискометры, основанные на анкетировании, определении биохимических показателей или генетических маркерах, которые более удобны и информативны, чем обычный скрининговый тест на уровень глюкозы в крови. Точность моделей, основанных на различных комбинациях традиционных клинических факторов риска, обычно повышается за счет добавления генетических данных [100]. Это дает возможность использовать генетические методы для потенциального улучшения подхода к раннему выявлению СД2 и более точной адаптации профилактических мер, что в теории должно повысить точность моделей риска и обеспечить необходимый персонализированный подход в диагностике заболевания, однако на практике, результаты экспериментов при добавлении в шкалы риска генетических маркеров остаются неоднозначными. Что указывает на необходимость проверки исследуемых вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) генов на значимость включения в рискометр по СД2 для изучаемой популяции.

Таким образом, остается нерешенной проблема оценки совокупного риска развития заболевания на основе учета комплекса факторов. Точность прогноза имеющихся рискометров без учета генетических аспектов развития СД2 представляется недостаточной. В теории генетические маркеры могли бы улучшить этот показатель, обеспечив персонализированный подход, но на практике такие маркеры пока не идентифицированы. Поэтому остается

актуальным поиск новых, проверенных на конкретных популяциях молекулярно-генетических маркеров риска развития СД2.

### **Цель исследования**

Поиск и изучение ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности генов с развитием сахарного диабета 2 типа в течение 10 лет наблюдения в популяции Новосибирска с последующей оценкой возможности их использования в качестве маркеров прогноза развития сахарного диабета 2 типа.

### **Задачи исследования**

1. Сравнить в группе сахарного диабета 2 типа и в контрольной группе частоты генотипов и аллелей вариантов нуклеотидной последовательности генов, которые ассоциированы с сахарным диабетом 2 типа по данным полногеномных ассоциативных исследований (rs7903146 гена *TCF7L2*, rs13266634 гена *SLC30A8*, rs1799883 гена *FABP2*, rs17782313 гена *MC4R*, rs6773957 гена *ADIPOQ*, rs2237892 гена *KCNQ1*).

2. Провести анализ ассоциаций генотипов и аллелей исследуемых вариантов нуклеотидной последовательности генов с клиническими, антропометрическими и лабораторными показателями в группе сахарного диабета 2 типа и в контрольной группе.

3. Изучить возможность использования исследуемых вариантов нуклеотидной последовательности генов в качестве маркеров прогноза развития сахарного диабета 2 типа в течение 10 лет наблюдения и включения их в модель рискосметра по этому заболеванию.

### **Научная новизна работы**

Впервые на основе проспективного наблюдения репрезентативной популяционной выборки жителей г. Новосибирска (975 человек), проведено исследование «случай-контроль» с разделением групп в зависимости от развития СД2 за 10 лет наблюдения. Впервые в исследуемой популяции с целью поиска и

оценки ассоциации прогноза развития СД2 с молекулярно-генетическими маркерами, были генотипированы ВНП в гене *TCF7L2* (rs7903146), гене *SLC30A8* (rs13266634), гене *FABP2* (rs1799883), гене *MC4R* (rs17782313), гене *ADIPOQ* (rs6773957) и гене *KCNQ1* (rs2237892). Выполнено сравнение полученных результатов с зарубежными данными, полученными в других этнических группах. Впервые в изучаемой популяции, при логистическом регрессионном анализе было учтено влияние носительства определенных генотипов на фенотипические признаки (систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), соотношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), показатели липидного профиля, уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН), наличие курения в анамнезе). Впервые в России был проведен мультивариантный логистический регрессионный анализ с включением исследуемых ВНП генов и факторов риска (в виде непрерывных переменных) из модели прогноза развития СД2 Мустафиной С. В. отдельно для мужчин и женщин.

Получены новые данные об ассоциации риска развития СД2 с генотипами изучаемых ВНП генов. Генотипы ТТ и ТС rs7903146 гена *TCF7L2* являются генотипами риска развития СД2 (ОР 3,90; 95%ДИ 2,31—6,61;  $p < 0,001$ ; ОР 1,86; 95%ДИ 1,42—2,43;  $p < 0,001$  соответственно). Генотип СС rs7903146 гена *TCF7L2* ассоциирован с протективным эффектом в отношении СД2 (ОР 0,37; 95%ДИ 0,29—0,49;  $p < 0,001$ ). При включении в модель оценки риска развития СД2 генотипов варианта rs7903146 гена *TCF7L2* они сохранили свою значимость и у мужчин, и у женщин. Гомозиготный генотип ТТ rs13266634 гена *SLC30A8* является генотипом риска развития СД2 у женщин всех возрастных групп (ОР 1,51; 95%ДИ 1,11—2,05;  $p = 0,008$ ). Генотип СС rs13266634 гена *SLC30A8* ассоциирован с протективным эффектом в отношении СД2 у женщин 55 лет и старше (ОР 0,57; 95%ДИ 0,35—0,92;  $p = 0,026$ ). Не обнаружено значимой ассоциации rs1799883 гена *FABP2*, rs2237892 гена *KCNQ1*, rs6773957 гена *ADIPOQ* и rs17782313 гена *MC4R* с риском развития СД2. Однако по результатам регрессионного анализа было выяснено, что аллель А ВНП rs1799883 гена *FABP2*

ассоциирован с высоким уровнем глюкозы плазмы крови у мужчин по сравнению с гомозиготами GG, а генотип TT ВНП rs17782313 гена *MC4R* ассоциирован с ИМТ, индексом атерогенности (ИА) и уровнем триглицеридов (ТГ) с учетом возраста по сравнению с носителями аллеля С. Впервые было выяснено, что генотипы ВНП rs7903146 гена *TCF7L2* и rs13266634 гена *SLC30A8* могут рассматриваться в качестве кандидатов на внесение в рискометр СД2. Помимо этого в работе разработаны собственные пилотные варианты шкал риска для оценки прогноза развития СД2 у мужчин и женщин в возрасте 45—69 лет в течение 10 лет наблюдения.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты исследования позволяют предварительно оценить частоту генотипов и аллелей, изучаемых ВНП в популяции Новосибирска и способствуют лучшему пониманию ряда популяционных особенностей, что в перспективе позволит выработать необходимый, индивидуализированный подход к тактике ведения пациентов. Полученные данные об ассоциации изученных маркеров с прогнозом развития СД2 могут быть полезны при планировании дальнейших исследований, нацеленных на разработку рискометров СД2.

### **Методология и методы исследования**

Дизайн диссертационного исследования – одноцентровое наблюдательное когортное проспективное исследование, группы сформированы по принципу «случай-контроль». Группа «случай» – лица, у которых за 10 лет наблюдения выявлен новый случай СД2, «контроль» – лица сопоставимые по полу и возрасту, у которых за соответствующий период не развились нарушения углеводного обмена. В ходе молекулярно-генетической части исследования применены такие специальные методы как фенол-хлороформная экстракция дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), ПЦР в режиме реального времени, ПЦР с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов. При обработке

полученных результатов использовались общепринятые методы статистического анализа.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. С высоким риском развития сахарного диабета 2 типа в популяции Новосибирска в течение 10 лет наблюдения ассоциированы варианты нуклеотидной последовательности rs7903146 гена *TCF7L2* и rs13266634 гена *SLC30A8*.

2. Варианты нуклеотидной последовательности rs7903146 гена *TCF7L2* и rs13266634 гена *SLC30A8* могут рассматриваться в качестве кандидатов для включения в рискометр сахарного диабета 2 типа для сибирской популяции.

3. Не выявлено ассоциации с риском развития сахарного диабета 2 типа в популяции Новосибирска в течение 10 лет наблюдения вариантов нуклеотидной последовательности: rs1799883 гена *FABP2*, rs17782313 гена *MC4R*, rs6773957 гена *ADIPOQ*, rs2237892 гена *KCNQ1*.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность результатов обусловлена достаточным количеством лиц в исследуемых группах: группа СД2 – 443 человека, группа контроля – 532 человека. Группы сформированы из базы данных международного проекта НАPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe – Здоровье, алкоголь и психосоциальные факторы в Восточной Европе). Проект НАPIEE поддержан грантами WT 064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z; NIA, USA (1R01 AG23522). Методики обследования, использованные в данном проекте, были стандартизованы для всех участников, лабораторные исследования выполнены с контролем качества по протоколу международного проекта, что подтверждает достоверность результатов и выводов диссертационной работы. В ходе проведения молекулярно-генетической части работы использовались современные методы исследования. Полученные результаты обработаны с использованием общепринятых методов статистического анализа.

Диссертационная работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2.

### **Апробация и внедрение материалов диссертации**

Основные результаты, положения и выводы исследования были представлены на Конгрессе эндокринологов Сибирского федерального округа (г. Новосибирск, 2018), VIII съезде терапевтов Сибирского федерального округа (г. Новосибирск, 2022), III Российской конференции с международным участием «Фундаментальные исследования в эндокринологии: современная стратегия развития и технологии персонализированной медицины (Новосибирск, 2024), опубликованы в реферируемых изданиях и не получили существенных критических замечаний и комментариев.

Апробация диссертационной работы прошла на заседании межлабораторного семинара Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук (НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН) 9 сентября 2025 года (Протокол № 01-2025 от 09.09.2025).

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы внедрены в учебный процесс НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН и используются в образовательных программах клинической ординатуры по специальностям Терапия, Эндокринология, Генетика. Материалы и выводы диссертации используются в научной деятельности лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН.

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 8 тезисов докладов и 3 статьи в центральных российских журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Российской

Федерации и относящихся к категории К1, все статьи опубликованы в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus и Web of Science).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста, включает в себя введение, три главы, выводы, список используемых сокращений, библиографический указатель. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 18 рисунками. Список цитируемой литературы включает 21 ссылку на отечественные и 230 ссылок на зарубежные источники.

### **Личный вклад автора**

Автор принимал участие в разработке научной концепции и дизайна диссертационного исследования. Автором проведен анализ данных литературы и выбраны молекулярно-генетические маркеры, которые были включены в исследование. Автором самостоятельно разработаны методики полимеразной цепной реакции для каждого варианта нуклеотидной последовательности генов, включенного в исследование. Сформированы группы исследования и отобраны образцы ДНК, самостоятельно проведены все генетические исследования. Автором выполнен анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных результатов. В соавторстве написаны и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, в которых отражены полученные результаты.

## **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1. Современные представления о СД2**

#### **1.1.1. Определение**

По определению Всемирной Организации Здравоохранения сахарный диабет – это хроническое заболевание, которое возникает либо в случаях, когда поджелудочная железа не вырабатывает достаточное количество инсулина, либо, когда организм не может эффективно использовать вырабатываемый инсулин.

Сахарный диабет второго типа (ранее называемый инсулиннезависимым или сахарным диабетом взрослого возраста), является наиболее распространенной формой сахарного диабета и развивается в результате нарушения метаболизма инсулина в организме.

#### **1.1.2. Эпидемиология**

Сахарный диабет является серьезной проблемой здравоохранения, которая достигла тревожного уровня. 11-е издание атласа Международной Федерации Диабета (IDF Diabetes Atlas 11<sup>th</sup> edition) подтверждает, что сахарный диабет является одной из наиболее быстрорастущих глобальных чрезвычайных ситуаций в области здравоохранения в 21 веке. СД2 является наиболее распространенным типом сахарного диабета, на его долю приходится более 90% всех случаев сахарного диабета в мире. В настоящее время он является 8-й по значимости причиной бремени болезней во всем мире и, по оценкам, станет второй ведущей причиной к 2050 году [110].

По оценкам, 589 миллионов взрослых в возрасте 20—79 лет страдают сахарным диабетом. Это составляет 11% от населения мира в этой возрастной группе. По прогнозам, к 2050 году общее число взрослых, живущих с сахарным диабетом, возрастет до 853 миллионов (13%). По оценкам, 252 миллионов взрослых, живущих с сахарным диабетом, не подозревают, что у них это заболевание. Каждый четвертый взрослый (158 миллионов), живущий с сахарным диабетом, старше 65 лет. В то время как население мира, по оценкам, вырастет на 25% в течение следующих 25 лет, число людей, страдающих сахарным диабетом, по оценкам, увеличится на 45%.

Возраст является важным фактором риска развития сахарного диабета. Старение населения мира способствует росту распространенности сахарного диабета, что приводит к увеличению доли людей с сахарным диабетом старше 60 лет. Распространенность была самой низкой среди взрослых в возрасте 20—24 лет (1,9% в 2024 году и 2,2% в 2050 году). И наоборот, была самой высокой среди взрослых в возрасте 75—79 лет, с предполагаемой распространенностью 24,8% в 2024 году, которая, как ожидается, вырастет до 25,4% к 2050 году. Предполагаемая распространенность сахарного диабета аналогична у женщин и мужчин в возрасте 20—79 лет (10,9% против 11,3%). По оценкам IDF, в 2024 году мужчин с сахарным диабетом было на 98 миллионов больше, чем женщин. В 2024 году больше людей с сахарным диабетом проживало в городах (399,6 миллиона), чем в сельской местности – 189,1 миллиона), распространенность в городских районах составляла 12,7%, а в сельских районах – 8,8%. Ожидается, что число людей с сахарным диабетом, проживающих в городских районах, увеличится до 654,7 миллиона, в то время как число людей в сельской местности должно оставаться стабильным. Прогнозируемая распространенность, как ожидается, достигнет 14,5% и 9,6% в городских и сельских условиях соответственно.

Странами с наибольшим числом взрослых с сахарным диабетом в возрасте 20—79 лет в 2024 году являются Китай, Индия и Соединенные Штаты Америки (США). По прогнозам, Пакистан обгонит США в рейтинге предполагаемого числа людей с сахарным диабетом к 2050 году. Из-за различий в численности населения

страны с наибольшим числом людей с сахарным диабетом не обязательно имеют самую высокую распространенность. Различия в возрастном распределении по странам влияют на ранжирование числа людей с сахарным диабетом и на стандартизированные оценки распространенности в мире. Самые высокие стандартизированные по возрасту показатели распространенности сахарного диабета в 2024 году были зарегистрированы в Пакистане (31,4%), на Маршалловых островах (25,7%) и Кувейте (25,6%) [110].

По данным ВОЗ, наибольший рост заболеваемости СД2 наблюдался в странах с низким и средним уровнем дохода в Юго-Восточной Азии (например, в Малайзии), Южной Азии (например, в Пакистане), на Ближнем Востоке и в Северной Африке (например, в Египте), а также в странах Латинской Америки и Карибского бассейна (например, в Ямайке, Тринидаде и Тобаго, и Коста-Рике). Стандартизированная по возрасту распространенность не увеличилась и не уменьшилась с вероятностью более 0,80 в некоторых странах Западной и Центральной Европы, Африки к югу от Сахары, Восточной Азии и Тихоокеанского региона, Канаде и некоторых тихоокеанских островных государствах, где распространенность уже была высокой в 1990 году; она уменьшилась с вероятностью более 0,80 у женщин в Японии, Испании и Франции, а также у мужчин в Науру. Самая низкая распространенность в мире в 2022 году наблюдалась в Западной Европе и Восточной Африке среди обоих полов, а также в Японии и Канаде среди женщин. Самая высокая распространенность в мире в 2022 году наблюдалась в странах Полинезии и Микронезии, в некоторых странах Карибского бассейна, на Ближнем Востоке и в Северной Африке, а также в Пакистане и Малайзии. В 2022 году 445 миллионов (95% ДИ 401—496) взрослых в возрасте 30 лет и старше с сахарным диабетом не получали лечения (59% взрослых в возрасте 30 лет и старше с сахарным диабетом), что в 3,5 раза больше, чем в 1990 году. С 1990 по 2022 год охват лечением сахарного диабета увеличился в 118 странах для женщин и в 98 странах для мужчин с вероятностью более 0,80. Наибольшее улучшение охвата лечением наблюдалось в некоторых странах Центральной и Западной Европы, и Латинской Америки (Мексика,

Колумбия, Чили и Коста-Рика), Канаде, Южной Корее, России, на Сейшельских островах и в Иордании. В большинстве стран Африки к югу от Сахары, Карибского бассейна, тихоокеанских островных государств, а также в странах Южной, Юго-Восточной и Центральной Азии охват лечением не увеличился. В 2022 году стандартизированный по возрасту охват лечением был самым низким в странах Африки к югу от Сахары и Южной Азии, а в некоторых африканских странах охват лечением составлял менее 10%. Охват лечением составлял 55% и выше в Южной Корее, многих западных странах с высоким уровнем дохода, а также в некоторых странах Центральной и Восточной Европы (например, в Польше, Чехии и России), Латинской Америки (например, в Коста-Рике, Чили и Мексике), Ближнего Востока и Северной Африки (например, в Иордании, Катаре и Кувейте) [164].

В недавней публикации ВОЗ/NCD-RisC (NCD Risk Factor Collaboration – коллаборация ученых в области факторов риска неинфекционных заболеваний) подсчитано, что в 2022 году 828 миллионов человек в возрасте 18 лет и старше страдали сахарным диабетом (95%ДИ 75,7–90,8), что значительно больше, чем оценки, представленные в Атласе сахарного диабета IDF (589 миллионов) на 2024 год, и данные исследования глобального бремени болезней в 485 миллионов человек в возрасте 20–79 лет в 2021 [84,110,164].

IDF выделяет две причины, которые, возможно, привели к ложному повышению оценки ВОЗ/NCD-RisC на 2022 год. NCD-RisC определяет сахарный диабет на основе уровня ГПН  $\geq 7$  ммоль/л, HbA1c (hemoglobin A1c/glycated hemoglobin – гликированный гемоглобин)  $\geq 65\%$  или использования лекарств, помогающих регулировать уровень глюкозы в крови. IDF в свою очередь, во-первых, не использует уровень HbA1c из-за его ограниченной глобальной доступности и его ложно высоких показателей при сопутствующем дефиците железа. Во-вторых, увеличение числа случаев сахарного диабета может быть результатом метода исследования ВОЗ/NCD-RisC, при котором увеличивается распространенность сахарного диабета в странах, в которых есть результаты ГПН, но отсутствует HbA1c в обследованиях.

В 2024 году чуть более четырех из десяти (42,8%; 251,7 миллиона) взрослых (20—79 лет), живущих с сахарным диабетом, были недиагностированы. Высокая распространенность недиагностированного сахарного диабета часто является результатом недостаточного доступа к услугам здравоохранения, а также ограниченных возможностей систем здравоохранения выявлять случаи сахарного диабета [110].

Сахарный диабет является важной причиной смертности во всем мире, хотя данные варьируются в зависимости от региона из-за различий в распространенности сахарного диабета, возрастном распределении и роли других сопутствующих причин смертности. Согласно оценкам ВОЗ, в 2021 году от сахарного диабета и вызванных им заболеваний почек умерло свыше 2 миллионов человек. Кроме того, около 11% случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний были вызваны высоким содержанием глюкозы плазмы крови [8]. В 2021 году сахарный диабет стал непосредственной причиной 1,6 миллиона случаев смерти, при этом 47% всех связанных с сахарным диабетом случаев смерти произошли среди лиц, не достигших 70 лет. Еще 530 тысяч случаев смерти были вызваны заболеваниями почек, обусловленными сахарным диабетом, а высокий уровень глюкозы в крови является причиной около 11% смертей от сердечно-сосудистых заболеваний [83]. Примерно 34 миллионов взрослых в возрасте 20—79 лет, по оценкам, умерли из-за сахарного диабета или его осложнений в 2024 году – 24 миллионов смертей, связанных с диагностированным сахарным диабетом, и 1 миллион смертей, связанных с недиагностированным сахарным диабетом. Это соответствует 9,3% общемировых смертей от всех причин в этой возрастной группе. Почти 40% от предполагаемого числа смертей, связанных с сахарным диабетом, произошло в наиболее экономически активной возрастной группе 20–59 лет. Сахарный диабет привел почти к каждой десятой (9,3%) всех смертей в этой возрастной группе. Оценки числа смертей, связанных с сахарным диабетом, в 2024 году ниже, чем в предыдущих изданиях Атласа сахарного диабета IDF из-за многочисленных изменений в методологии. Исходные, более старые данные ВОЗ об общей

смертности на уровне страны были заменены на обновленные данные Организации Объединенных Наций (ООН). В обновленном источнике ООН общие показатели смертности ниже. Кроме того, новые оценки теперь учитывают различия в риске смертности между диагностированным и недиагностированным сахарным диабетом. Относительные риски смертности по сравнению с людьми без сахарного диабета в целом ниже у лиц с недиагностированным по сравнению с диагностированным сахарным диабетом [110].

В Российской Федерации, как и в других странах мира, отмечается прирост распространенности СД2 эпидемического характера: с 2000 года численность пациентов с СД2 увеличилась более чем в 2 раза [4]. По данным Федеральной службы государственной статистики и Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, прирост количества пациентов с сахарным диабетом за период 2009—2023 годов составил 74,5% [6]. По данным анализа деперсонифицированной базы данных Федерального регистра сахарного диабета 87 регионов России (включая 2 новых региона Донецкую народную республику и Луганскую народную республику), включенных в систему онлайн-регистра на 01.01.2024, общая численность пациентов с сахарным диабетом на 01.01.2024 составила 5,2 миллиона человек (3,5% населения), абсолютный прирост по сравнению с 01.01.2023 – 245,8 тысяч (4,96%). Число больных СД2 – 4,8 миллиона (92,3%) из них с впервые установленным диагнозом СД2 – 325,6 тысяч новых случаев. Распространенность СД2 во всех возрастных группах 1875,2→3211,2/100 тысяч (+71,2%); в группе «дети» 2,0→4,9/100 тысяч детского населения; группе «подростки» 8,5→6,7/100 тысяч подросткового населения; группе «взрослые» 2301,6,1→4043,5/100 тысяч взрослого населения. Заболеваемость СД2 во всех возрастных группах 240,5→223,0/100 тысяч населения; в группе «дети» 0,5→2,4/100 тысяч детского населения; группе «подростки» 2,1→1,6/100 тысяч подросткового населения; группе «взрослые» 295,1→280,3/100 тысяч взрослого населения. Смертность СД2 37,4→ 75,8/100

тысяч; среди причин смерти – первое место сердечно-сосудистая патология (инфаркт, инсульт, сердечная недостаточность, острые сердечно-сосудистые нарушения) 53,7% при СД2, на втором месте онкология (12,4% при СД2). Продолжительность жизни (средний возраст смерти пациентов) при СД2 мужчины 69,5 → 70,0 года, женщины 74,1 → 75,9 года [5,6].

Таким образом, в России сохраняется рост распространенности СД2 при относительном снижении регистрируемой заболеваемости; отмечается увеличение уровня смертности вследствие негативного влияния пандемии COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019 – коронавирусная инфекция 2019 года) и стабильные показатели смертности от сердечно-сосудистых причин (инфаркт, инсульт, сердечно-сосудистая недостаточность) и хронической почечной недостаточности; стойкое улучшение показателей компенсации углеводного обмена [5,6].

### **1.1.3. Этиология и патогенез**

СД2 представляет собой сложное хроническое, прогрессирующее и необратимое заболевание, в основном характеризующееся нарушением регуляции метаболизма питательных веществ, возникающим в результате сочетания модифицируемых и немодифицируемых факторов риска [177]. Это сложное мультисистемное метаболическое расстройство, характеризующееся высоким уровнем глюкозы в крови, вызванным различной степенью дисфункции  $\beta$ -клеток, прогрессирующим нарушением секреции инсулина или резистентностью тканей к инсулину [110,122,164]. СД2 имеет многофакторную этиологию, представляющую собой сочетание генетических и экологических факторов [156]. Старение населения, экономическое развитие и растущая урбанизация, а также малоподвижный образ жизни, включая отсутствие физической активности, курение и употребление нездоровой пищи (например, сахаросодержащих напитков и алкоголя), также важны для роста распространенности СД2 [130,231].

Также следует отметить, что СД2 встречается не только у пожилых людей. В последние годы у молодых людей (младше 40 лет) отмечается дву- или трехкратное увеличение заболеваемости СД2 [214].

На патогенез СД2 влияют восемь ключевых нарушений, которые в совокупности называют «зловещим октетом» [89]. К ним относятся снижение секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, снижение действия инкретинов, ускорение липолиза, увеличение реабсорбции глюкозы почками, снижение поглощения глюкозы мышцами, дисфункция нейромедиаторов и нейротрансмиттеров в центральной нервной системе, увеличение продукции глюкозы в печени и повышение секреции глюкагона.

Основными патогенетическими механизмами развития СД2 являются нарушение выработки инсулина и резистентность к инсулину в периферических тканях организма [156]. Нарушение синтеза инсулина может быть связано с гибелью  $\beta$ -клеток или их дисфункцией, которая может быть вызвана несколькими различными механизмами, такими как дедифференцировка  $\beta$ -клеток, трансдифференцировка, индукция патогенных вариантов генов, воздействие окислительного стресса или стресса эндоплазматического ретикулума, а также дисфункция митохондрий. Недавние исследования показали, что по мере прогрессирования СД2,  $\beta$ -клетки поджелудочной железы подвергаются динамическим процессам компенсации и декомпенсации, при этом такие метаболические факторы, как стресс эндоплазматического ретикулума, окислительный стресс и апоптоз, выступают в качестве основных регуляторов изменений  $\beta$ -клеток [144]. Инсулинорезистентность – это снижение реакции тканей на инсулин. Основными органами, участвующими в инсулинорезистентности, являются скелетные мышцы, жировая ткань и печень. Микробиота кишечника – еще один фактор, который может способствовать развитию сахарного диабета [157]. Чтобы компенсировать недостаточную функцию инсулина из-за наличия инсулинорезистентности, возникает гиперинсулинемия вследствие повышенной секреции инсулина  $\beta$ -клетками. Однако стоит отметить, что пациенты с первичной

инсулинорезистентностью, характеризующиеся выраженной гиперинсулинемией и генетически дисфункциональным рецептором инсулина, а именно с инсулинорезистентностью типа А, синдромом Рабсона-Манденхолла или лепреконизмом, могут иметь близкую к нормальной толерантность к глюкозе, сохранять нормальную массу тела и нормотриглицеридемию, несмотря на врожденные значительно повышенные концентрации инсулина в плазме [232]. При малоподвижном образе жизни, дисфункция адипоцитов может возникать в результате фиброзно-воспалительного процесса, когда белая жировая ткань не может должным образом адаптироваться и расширяться в ответ на положительный энергетический баланс, который обычно индуцируется инсулином в печени, поджелудочной железе и скелетных мышцах, что приводит к возникновению СД2 [79].

СД2 может иметь симптомы, сходные с симптомами сахарного диабета 1 типа, но начало обычно протекает гораздо менее драматично и часто совершенно бессимптомно. Отсутствие симптомов затрудняет или делает невозможным определение точного времени начала СД2. В результате часто проходит длительный период, прежде чем диагностируется сахарный диабет. В любой момент времени от одной трети до половины людей с СД2 в популяции могут не быть диагностированы. Если постановка диагноза откладывается на длительное время, могут развиваться осложнения. Многим ставят диагноз, потому что у них уже есть одно или несколько осложнений, связанных с этим заболеванием [110].

Во всем мире распространенность СД2 высока и растет во всех регионах. Этот рост обусловлен старением населения, экономическим развитием и растущей урбанизацией, что приводит к увеличению подверженности факторам риска развития СД2, включая более малоподвижный образ жизни, большее потребление подслащенных напитков, переработанного и красного мяса, нерафинированного зерна и других нездоровых продуктов, связанных с ожирением, и большее воздействие загрязнения воздуха [110]. Изменения в питании и образе жизни также в значительной степени способствуют продолжающейся глобальной эпидемии ожирения, в то время как ожирение

коррелирует с заболеваемостью СД2 [53]. За последние несколько десятилетий в большинстве стран увеличилось число случаев ожирения, которое является важным фактором риска развития сахарного диабета. Наибольший рост наблюдается в странах с низким и средним уровнем дохода [164]. Множество социальных факторов способствуют ожирению у детей и подростков, и за последние 30 лет распространенность ожирения в мире выросла на 244% [164]. Существует тесная связь между ожирением и СД2, затрагивающая пути, регулируемые центральной нервной системой. Эти пути контролируют потребление пищи и расход энергии, интегрируя информацию, поступающую от периферических органов и окружающей среды [22]. Эпидемиологические исследования показали, что общий уровень физических упражнений связан со снижением относительного риска развития сахарного диабета примерно на 30% [32]. Есть также некоторые доказательства того, что СД2 может быть вызван инфекцией. Например, *Chlamydia pneumoniae* может вызывать дисфункцию  $\beta$ -клеток в случае системного воспаления [188]. Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) является частым осложнением беременности и увеличивает риск развития у потомства СД2 в более позднем возрасте. Изменения в иммунной системе вовлечены в патогенез ЗВУР-индуцированного СД2. Гипотеза внутриутробного происхождения болезней, впервые выдвинутая профессором Дэвидом Баркером, постулирует, что неблагоприятные воздействия во внутриутробной среде могут влиять на здоровье и болезни взрослых [85]. Известно, что социально-экономический статус родителей, курение, уровень физической активности, диета и род занятий влияют на здоровье потомства [110]. Инсулинорезистентность является ключевым компонентом ЗВУР-индуцированного СД2, являясь в свою очередь следствием иммунной дисрегуляции, которая приводит к дисфункции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [124,248]. Существует ряд исследований, высказывающих предположение, что связанный с работой психоэмоциональный стресс увеличивает индивидуальный риск СД2, однако результаты этих исследований противоречивы. В обновленном систематическом обзоре и метаанализе проспективных когортных исследований,

всесторонне изучающем взаимосвязь между нагрузкой на работе и риском развития СД2, установлено, что высокая нагрузка на работе увеличивает общий риск СД2. Результат был значимым только среди женщин [128].

Хотя образ жизни и переедание, по-видимому, являются ключевыми предикторами, генетические факторы также играют важную роль в патогенезе СД2 [53]. Крупные международные исследования показали связь этого заболевания с многочисленными вариантами почти 80 генов-кандидатов [212]. Полногеномный поиск ассоциаций выявил около 250 участков генома, связанных с предрасположенностью к СД2. Для некоторых из этих участков были обнаружены причинные варианты и гены [119]. Большинство ВВП генов, локализованных в этих генах ассоциированы с секрецией инсулина, хотя точные молекулярные механизмы остаются в значительной степени неизвестными [205]. Кроме того, особенно важны эпигенетические факторы (такие как метилирование ДНК), поскольку они могут опосредовать влияние воздействия окружающей среды на СД2 [60].

Клиническим признаком для диагностики СД2 согласно ВОЗ является гипергликемия, которая представляет собой уровень ГПН натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л в цельной капиллярной крови и  $7,0$  ммоль/л в венозной плазме/сыворотке или уровень ГПН через 2 часа  $\geq 11,1$  ммоль/л после перорального введения  $75$  грамм глюкозы. АДА включила HbA1c в диагностические критерии сахарного диабета и преддиабета. ВОЗ поддерживает использование показателя HbA1c  $\geq 6,5\%$  для диагностики сахарного диабета, но не для промежуточной гипергликемии, отчасти на том основании, что в глобальном масштабе невозможно гарантировать качественное измерение уровня HbA1c. В настоящее время IDF и ВОЗ рекомендуют использовать  $75$ -граммовый оральный тест на толерантность к глюкозе (ОГТТ) с измерением уровня глюкозы в плазме как натощак, так и через два часа для выявления нарушения толерантности к глюкозе, нарушенной гликемии натощак и сахарного диабета. Однако, существует литература, одобряющая использование одночасового  $75$ -граммового ОГТТ, который может быть более чувствительным методом выявления промежуточной гипергликемии.

При СД2, если однократная случайная концентрация глюкозы в плазме составляет  $\geq 11,1$  ммоль/л при наличии таких симптомов, как полиурия, полидипсия и необъяснимая потеря веса, диагноз может быть поставлен без повторного измерения отклонений от нормы [110,245].

Предиабет, характеризующий людей с нарушением уровня ГПН (5,6—6,9 ммоль/л) и/или нарушение толерантности к глюкозе (7,8—11,0 ммоль/л) и/или уровни HbA1c выше 6,0% и ниже 6,4% может предшествовать СД2 [29]. Действительно, часто происходит прогрессирование заболевания от преддиабетического состояния до СД2 (коэффициент конверсии 3—11% в год) [177]. Дебюту СД2 часто предшествует наличие в анамнезе метаболического синдрома, синдрома поликистозных яичников и наличия черного акантоза. Женщины с гестационным диабетом в анамнезе подвержены высокому риску возникновения СД2, однако уровень послеродового скрининга низкий. Кроме того, СД2 чаще встречается в определенных этнических и семейных группах [110].

Со временем СД2 может нанести серьезный вред организму, особенно нервной системе и кровеносным сосудам [8]. Гипергликемия, возникающая в результате дефектов функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и периферической резистентности к действию инсулина в мышцах, печени и жировой ткани, важна для определения высокого риска развития многих угрожающих жизни осложнений у пациентов с СД2, таких как микрососудистые (ретинопатия, нефропатия и невропатия) и макрососудистых (ускоренный атеросклероз) сопутствующих заболеваний [87,177]. Активация воспалительных путей, резистентность  $\beta$ -клеток поджелудочной железы к глюкагоноподобному пептиду 1 (ГПП-1), высокий уровень глюкагона и повышенная чувствительность печени к глюкагону, нарушение опосредованной инсулином вазодилатации, нейромедиаторная дисфункция и повышенная реабсорбция глюкозы в почках также способствуют нарушению гликемического контроля у пациентов с СД2 [143,177]. Несколько путей метаболизма играют важную роль в развитии микрососудистых и макрососудистых осложнений, ассоциированных с СД2. Путь

биосинтеза гексозамина ассоциирован с развитием инсулинорезистентности и сосудистых проблем при сахарном диабете. Сообщалось, что гипергликемия увеличивает выработку трансформирующего фактора роста  $\beta$ -просклеротического цитокина, участвующего в развитии диабетической нефропатии [89]. Полиоловый путь – это двухэтапный метаболический механизм, который преобразует глюкозу в сорбит, а затем во фруктозу. Долгое время считалось, что полиоловый путь практически неактивен в нормальных физиологических условиях, но становится активным и вредоносным при гипергликемии. Путь протеинкиназы C при сахарном диабете способствует сокращению сосудов независимо от эндотелия за счет инактивации  $K^+$  каналов и сенсibilизации миофиламентов к  $Ca^{2+}$  в гладкомышечных клетках сосудов. Связывание конечных продуктов гликирования с их рецепторами активирует ряд сигнальных путей, что еще больше усиливает окислительный стресс и приводит к повреждению нервных клеток и апоптозу.

Люди с СД2 подвергаются более высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний, включая на 72% более высокий риск сердечного приступа, на 52% более высокий риск инсульта, и на 84% более высокий риск сердечной недостаточности. Люди с сахарным диабетом имеют на 56% более высокий риск слабоумия по сравнению с людьми, у которых нет сахарного диабета. Чем раньше у человека развивается СД2, тем выше вероятность развития деменции в дальнейшей жизни. Почти у каждого четвертого взрослого человека с сахарным диабетом есть та или иная форма ассоциированной с сахарным диабетом ретинопатии. Более одного из десяти человек с той или иной формой, ассоциированной с сахарным диабетом ретинопатии подвержены риску потери зрения или, уже потеряли его [110]. Сахарный диабет повышает риск развития таких тяжелых осложнений, как ампутация, потеря зрения и почечная недостаточность, а также ассоциирован с некоторыми видами рака и инфекциями, такими как туберкулез и тяжелая форма COVID-19 [164].

Наиболее эффективным способом профилактики или отсрочки развития СД2 типа является коррекция образа жизни [115,178]. Для профилактики СД2 и ассоциированных с ним осложнений рекомендуется:

- добиться здоровой массы тела и поддерживать ее;
- поддерживать физически активный образ жизни, уделяя не менее 150 минут в неделю физическим упражнениям умеренной интенсивности;
- соблюдать здоровый рацион питания и уменьшать потребление сахаров и насыщенных жиров;
- не курить табак [8,115].

Здоровое питание, регулярная физическая активность, поддержание нормальной массы тела и отказ от табакокурения – все это позволяет предотвратить или отсрочить возникновение СД2 [8,115].

#### **1.1.4. Современные представления о генетической основе СД2**

За последнее десятилетие исследования GWAS внесли важный вклад в идентификацию генетических детерминант СД2, что привело к открытию более 250 ассоциированных с СД2 областей генома или локусов [147,148,218]. Увеличение размера выборки в три раза было достигнуто за счет интеграции крупномасштабных доступных ресурсов, таких как «UK Biobank» (Биобанк Великобритании), а также благодаря готовности исследователей сахарного диабета со всего мира делиться результатами предыдущих исследований полногеномного поиска ассоциаций (публикации DIAGRAM (Diabetes Genetics Replication And Meta-Analysis – метаанализ генетических исследований по сахарному диабету в Европе) DIAMANTE (Diabetes Meta-Analysis of Trans-Ethnic association studies – метаанализ трансэтнических исследований по сахарному диабету) T2DGGI (The Type 2 Diabetes Global Genetics Initiative – генетические исследования СД2 в США)) и исследований экзона и генотипирования (Type 2 Diabetes Knowledge Portal – информационный портал о сахарном диабете 2 типа).

В результате для изучения стало доступно 74000 случаев СД2 и 820000 контрольных случаев европейского происхождения, что привело к увеличению мощности исследований [147,148]. Значительно улучшились широта охвата и глубина изучения генетических вариантов. Изучение генотипа с использованием секвенированных гаплотипов из проекта «1000 Genomes» (1000 геномов) и «The Genome in a Bottle Consortium» (Консорциум «Геном в Бутылке») позволило изучить около 30 миллионов генетических вариантов, что примерно в 100 раз больше, чем при первых попытках проведения полногеномного поиска ассоциаций [147,148]. Прямое генотипирование или секвенирование распространенных и редких аллелей в экзонных областях генома позволило лучше определить вариации кодирования. Клиническая реализация этих геномных ассоциаций зависит от понимания лежащих в их основе механизмов. Установление причинно-следственных связей между вариантами и генами было непростой задачей в генетических исследованиях. Более точная импутация, расширенное генотипирование в кодирующих областях или областях, ассоциированных с метаболическими признаками, прямое секвенирование, увеличение размера выборки, интеграция обширных геномных и регуляторных областей, а также прогресс в аналитических подходах к точному картированию – все это помогло упростить эту важную задачу [29,79].

Учитывая большие различия внутри популяций и между ними, для изучения предрасположенности к СД2 необходим глобальный геномный подход. Несмотря на прогресс в выявлении его генетической основы, СД2 не является исключением с точки зрения сохраняющейся недостаточной представленности этнических групп различного происхождения в генетических исследованиях [13,46,54,68]. Генетические исследования клинических и биохимических показателей, ассоциированных с сахарным диабетом, у лиц, не страдающих сахарным диабетом, стали дополнять GWAS. В крупных исследованиях используются широко доступные простые показатели, такие как уровень ГПН или инсулина и HbA1c [33,38]. Напротив, исследования, основанные на показателях золотого стандарта, включающих ОГТТ или непрерывные внутривенные

измерения, которые трудно получить у большого количества испытуемых, обычно имеют небольшие размеры выборки [215]. Первый подход оказался эффективен для обнаружения ВВП, ассоциированных с гликемическими показателями у лиц, не страдающих сахарным диабетом, и помог лучше понять механизмы секреции инсулина, генетически обусловленные дефекты в которых приводят к СД2 [39]. Эти исследования также выявили существенную этиологическую гетерогенность путей развития СД2, демонстрируя многофакторный характер предрасположенности. Исследования, основанные на золотом стандарте, предоставили подробные характеристики вариантов предрасположенности к сахарному диабету, и показали многообещающие результаты путем идентификации локусов, которые не были обнаружены в ходе гораздо более масштабных метаанализов с использованием более доступных и простых показателей [163]. Оба подхода сыграли важную роль в понимании механизмов, лежащих в основе предрасположенности к СД2 и генетического влияния на концентрацию глюкозы в крови, секрецию инсулина и резистентность к нему.

Ожирение является следствием переизбытка и недостатка физической активности и находится в центре внимания генетических исследований. Крупномасштабные исследования ИМТ и ассоциированных с ним показателей выявили связь между генами, активно экспрессирующимися в центральной нервной системе, и общим ожирением у людей разного происхождения [25,229]. Эти результаты дополняют первоначальные открытия, показавшие фундаментальную роль регуляции аппетита при моногенном ожирении, в частности оси лептин-меланокортин [171]. Наблюдательные эпидемиологические исследования показали, что при определенном уровне общей жировой массы распределение жира в организме ассоциировано с предрасположенностью к инсулинорезистентности, сахарному диабету и его осложнениям [58]. Генетические исследования, объединяющие фенотипы, ассоциированные с инсулинорезистентностью, выявили варианты генов, ассоциированные с высоким риском развития сахарного диабета и ишемической болезни сердца, но с

меньшей жировой массой в периферических отделах тела, особенно в ногах и подкожных областях [142]. Эти ВВП, ассоциированные с инсулинорезистентностью, вызывают менделевские формы липодистрофии, и ассоциированы с высоким риском развития тяжелой липодистрофической инсулинорезистентности [142].

По мере того, как генетические исследования становились все масштабнее, росла и их способность измерять подробные молекулярные характеристики биологических образцов с помощью высокопроизводительных технологий. Закономерности метилирования и других эпигенетических характеристик (эпигеномика), экспрессии генов (транскриптомика), белков (протеомика), и метаболитов (метаболомика) теперь можно измерять в эпидемиологическом масштабе, что позволяет проводить генетическое картирование в рамках полногеномных исследований [217]. Генетические исследования молекулярных особенностей вышеперечисленных омик способствуют пониманию причин сахарного диабета и других сложных заболеваний, характеризуя фенотипические эффекты ВВП предрасположенности к сахарному диабету, выявленных с помощью GWAS, помогая идентифицировать причинные варианты и гены в известных локусах предрасположенности и позволяя оценить причинные связи между молекулярными признаками и риском заболевания на основе принципов менделевской рандомизации [193,199,226].

На данный момент мало исследований, в которых систематически анализировались бы связи между вариантами генов, определяющими предрасположенность к СД2, и циркулирующими метаболическими или протеомными профилями. Исследования, сопоставляющие регуляторные механизмы и экспрессию генов в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы с результатами полногеномного поиска ассоциаций при СД2, показывают ценность транскриптомного анализа для выявления генов, отвечающих за предрасположенность к СД2. Полигенная структура СД2, в которой преобладают многочисленные распространенные варианты с небольшим эффектом, а также несколько различных этиологических факторов, делает это заболевание

предметом изучения геномики, которая рассматривается как потенциальный инструмент для прогнозирования и диагностики распространенных подтипов заболевания [119].

Уровень прогнозирования, достигаемый с помощью распространенных аллелей, контрастирует с зачастую более детерминированным пониманием пациентами того, что представляет собой генетический риск, которое основано на примерах высокопенетрантных причин моногенных заболеваний. Точное прогнозирование в сочетании с профилактическими вмешательствами в образ жизни может быть использовано для целенаправленной первичной профилактики и предотвращения осложнений, возникающих в результате нарушения метаболической регуляции, которое наблюдается в течение многих лет до постановки диагноза. Однако установленные модели прогнозирования СД2 хорошо работают в общей популяции и могут использоваться для неинвазивного выявления лиц высокого риска. Проспективные исследования, включающие до 65 вариантов, показали, что полигенные оценки риска развития СД2 типа лишь незначительно улучшают эффективность прогнозирования по сравнению с факторами риска, которые могут быть оценены неинвазивно, такими как возраст, пол, ИМТ и семейная предрасположенность, но результаты противоречивы [20].

## **1.2. Модели прогнозирования риска развития СД2**

Модели прогнозирования риска развития СД2, в которых клинические, лабораторные данные и информация об известных факторах риска СД2 интегрируются для получения оценки риска СД2, оказались ценным инструментом для выявления людей, подверженных риску. Исследователи за последние десятилетия использовали различные методы для построения многочисленных прогностических моделей шкал риска СД2, главным образом потому, что большинство случаев СД2 возникает за годы до постановки

клинического диагноза, а также потому, что СД2 ассоциирован с множественными осложнениями, если оставить его без лечения [114].

В последние годы все больше исследований используют модели прогнозирования риска для выявления СД2 на основе неинвазивных параметров и метаболических характеристик крови [138,160]. Однако, несмотря на то, что некоторые шкалы риска прошли внешнюю валидацию, следует соблюдать осторожность при применении прогностических моделей в клинических условиях для групп населения разных регионов, отличающихся от тех, для которых была разработана исходная модель, кроме того, нет достаточных доказательств, подтверждающих точность таких рискометров [138]. Несмотря на то, что диагностические критерии СД2 приняты, продолжаются дискуссии о том, какой лабораторный тест использовать для диагностики сахарного диабета и каков соответствующий порог включения в исследование для каждого теста. Где находится баланс клинической пользы и вреда, при определении пороговых значений, и как доступность последующих профилактических мер может повлиять на определение таких пороговых значений для конкретной группы населения. Кроме того, патологические значения таких предикторов, как ИМТ и уровень ГПН появляются после многих лет субклинической метаболической дисфункции и дают мало дополнительного представления о патофизиологических механизмах.

СД2 в значительной степени ассоциирован с генетической предрасположенностью, что объясняет неуклонный рост числа исследований, сравнивающих точность прогнозирования риска развития СД2 с использованием генетических показателей [138,160]. Современные крупномасштабные полногеномные исследования и высокопроизводительное секвенирование позволили выявить сотни генетических вариантов, ассоциированных с СД2 [218,235]. Это дает возможность использовать генетические методы для потенциального улучшения подхода к раннему выявлению СД2 и более точной адаптации профилактических мер. В целом, проспективные исследования показали ограниченную прогностическую ценность генетических маркеров,

особенно по сравнению с классическими негенетическими факторами риска. Тем не менее, несколько исследований показывают, что предсказание по генетическим вариантам может быть информативным для определенных подгрупп, например, для лиц моложе 50 лет, или страдающих ожирением [159]. Добавление в шкалы риска генетических маркеров в теории должно повысить точность моделей риска и обеспечить необходимый персонализированный подход в диагностике заболевания [20].

### 1.2.1. Простые модели прогнозирования риска развития СД2

Недорогим и доступным методом выявления лиц с высоким риском развития гипергликемии является использование шкал риска. По данным литературы, насчитывается около 10 видов шкал и ведутся дальнейшие исследования по их разработке или адаптации к различным популяциям [3]. До недавнего времени, многочисленные исследования сравнивали точность прогнозирования риска с использованием генетических показателей, показателей, основанных на традиционных клинических факторах риска, или комбинации обоих подходов [100]. В большинстве исследований использовались данные о генотипе 10–20 ВНП, ассоциированных с СД2, и было показано, что генетические показатели риска сами по себе плохо прогнозируют СД2 (AUC (Area Under the Curve – площадь под кривой) от 0,55 до 0,63). Хотя точность моделей, основанных на различных комбинациях традиционных клинических факторов риска, можно было повысить за счет добавления генетических данных, различия в точности были незначительными (изменения AUC не более чем на 0,02) [100].

В рекомендациях по профилактике СД2 в качестве инструментов первичного скрининга рекомендуется использовать шкалы клинического риска с последующим измерением уровня ГПН для выявления лиц с предиабетом. Наиболее распространенными неинвазивными моделями прогнозирования

являются финская шкала риска сахарного диабета и калькулятор риска сахарного диабета [92,102].

Анкета FINDRISK (Finnish Diabetes Risk Score – финская шкала риска сахарного диабета; Финляндия), наиболее часто используемая шкала риска, не требующая инвазивных манипуляций и основанная на семи параметрах, которые в совокупности хорошо прогнозируют риск развития сахарного диабета на 10-летний период [92]. FINDRISK была подтверждена в нескольких популяциях, идентифицирует субъектов с риском развития СД2 с высокой диагностической эффективностью путем присвоения баллов по конкретным категориям, включая возраст, ИМТ, ОТ, историю лечения антигипертензивными препаратами, высокий уровень ГПН, физическую активность и ежедневное потребление фруктов, ягод или овощей [132]. Например, в когортах исследований FINDRISK 1987 и 1992 годов значение  $FINDRISK \geq 9$  показало, соответственно, диагностическую чувствительность 0,78 и 0,81, диагностическую специфичность 0,77 и 0,76 и положительную прогностическую ценность 0,13 и 0,05 [132]. Позднее этот инструмент был успешно апробирован в других странах, включая Германию, Голландию, Данию, Швецию, Англию и Австралию [168]. Результаты показывают хорошую чувствительность и специфичность модели в Германии, США, Швейцарии и Канаде, хотя у оманских арабов не было получено значимых результатов [27,187,198].

С целью улучшить рискометр, были предприняты попытки включения в шкалу биохимических маркеров и ВНП риска СД2 и выявление ранее недиагностированных субъектов с сахарным диабетом за пределами FINDRISK в поперечном исследовании. В исследовании приняли участие случайная выборка из 7232 финских мужчин в возрасте 45–74 лет (включая 518 мужчин с впервые выявленным СД2). Чувствительность к инсулину и секрецию инсулина оценивали по индексам, полученным при ОГТТ. Были измерены ТГ, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), адипонектин и аланинаминотрансфераза (АЛТ). Было генотипировано 20 ВНП риска СД2 [134]. Добавление аллелей риска СД2 в качестве непрерывной переменной в модель

существенно не увеличило AUC (0,730). Когда в модель вводили биохимические маркеры, ТГ, ХС-ЛПВП, адипонектин и АЛТ, FINDRISC и биохимические маркеры были значительно связаны с впервые диагностированным СД2, а показатель C модели увеличился (0,772). Добавление аллелей риска СД2 в модель не улучшило результаты (0,772). Также были проанализированы результаты по восьми ВНП, регулирующих секрецию инсулина и пять ВНП, регулирующих чувствительность к инсулину [134]. Только ВНП, регулирующие секрецию инсулина, но не ВНП, регулирующие чувствительность к инсулину, были в значительной степени ассоциированы с риском недиагностированного СД2. Биохимические маркеры (ТГ, ХС-ЛПВП, адипонектин и АЛТ) были значимо ассоциированы с резистентностью к инсулину и лишь слабо с секрецией инсулина. Добавление этих маркеров в модель значительно улучшило AUC (с 0,772 до 0,727). Напротив, добавление оценки генетического риска не улучшило площадь под кривой ни при наличии (с 0,772 до 0,772), ни при отсутствии (с 0,730 до 0,730) биохимических измерений, подразумевая, что предсказание FINDRISC может быть дополнительно улучшено за счет биомаркеров, в основном отражающих резистентность к инсулину. Генотипы риска развития СД2, отражающие почти полное нарушение секреции инсулина, не улучшили прогноз [92,134].

С целью разработать новый алгоритм определения риска развития СД2 в течение 10-летнего периода в этнически и социально-экономически разнообразном населении был создан неинвазивный рискометр QDScore (Великобритания) [102]. Для его создания было проведено проспективное открытое когортное исследование с участием 2,5 миллиона пациентов из 19 баз данных QResearch в возрасте 25—79 лет в Англии и Уэльсе и 1,2 миллиона пациентов контрольной группы (все пациенты с исходным сахарным диабетом были исключены из групп). Прогностические переменные, которые были изучены и включены в окончательную модель, включали этническую принадлежность, возраст, пол, ИМТ, статус курения, семейный анамнез сахарного диабета, шкалу депривации Таунсенда, пролеченную гипертонию, сердечно-сосудистые

заболевания и текущее использование кортикостероидов. Результаты исследования показали, что между различными этническими группами, а также мужчинами и женщинами внутри групп существовала четырех-пятикратная вариация риска развития СД2 и значительная неоднородность факторов риска.

QDScore является первым алгоритмом прогнозирования риска для оценки 10-летнего риска сахарного диабета на основе проспективного когортного исследования, включающего как социальную депривацию, так и этническую принадлежность. Алгоритм не нуждается в лабораторных испытаниях и может использоваться в клинических условиях, а также для населения с помощью простого веб-калькулятора. Исследования показали, что неинвазивные ризкометры более рентабельны в качестве первого этапа скрининга, чем анализ крови, а также более чувствительны и специфичны в определении прогноза СД2 [63].

Фремингемское исследование (США) началось в 1948 году, в нем приняли участие 5209 человек европейского происхождения в возрасте 28—62 лет, проживающих во Фрамингеме, штат Массачусетс, впоследствии участников обследовали каждые 2 года [61]. Фремингемское исследование потомков началось в 1971 году, в нем приняли участие 5124 потомка исходной когорты и супруги потомков; на момент первого обследования участники были в возрасте 5—70 лет. Затем участников обследовали через 8 лет, а затем каждые 4 года в рамках седьмого обследования (которое проводилось в период с 1999 по 2001 год). Из 5124 участников Фремингемского исследования у 2776 были генотипированы 18 ВНП, ассоциированных с сахарным диабетом. Для 2377 из этих участников были доступны полные фенотипические данные и данные последующего наблюдения в течение одного или нескольких периодов наблюдения, а также полная информация по крайней мере о 15 из 18 генотипированных ВНП [151]. В группе, наблюдаемой в течение 28 лет, было зарегистрировано 255 новых случаев сахарного диабета. Оценка генотипа для СД2, основанная на 18 ВНП, была связана со значительным увеличением относительного риска сахарного диабета на 12%. Поправка на семейный анамнез и общие факторы риска не уменьшила

значимость этой связи. Независимо от клинических переменных, у людей с самыми высокими показателями генетической предрасположенности по сравнению с людьми с самыми низкими показателями, риск был увеличен в 2,6 раза. Несмотря на то, что большинство включенных в исследование ВНП были распространенными, лишь небольшой процент людей имел по крайней мере один генотип риска в изучаемых вариантах. Было бы логично ожидать, что оценка, основанная на общих ВНП, не будет эффективным показателем риска из-за слабых эффектов для отдельных вариантов. Однако было обнаружено, что комбинация ВНП была сильным фактором риска с умеренной дискриминационной способностью, когда рассматривался только пол, особенно среди молодых людей. Это открытие было бы полезным для генетического скрининга при рождении или в молодости, до того, как разовьются очевидные факторы риска [151]. При включении изучаемых в Фремингемском исследовании 18 ВНП в рискметр, учитывающий возраст, пол, семейный анамнез, ИМТ, ГПН, САД, ТГ, ХС-ЛПВП AUC составила 0,900 без оценки генотипа и 0,901 с учетом оценки ( $p=0,49$ ) [152].

HPFS (Health Professionals Follow-up Study – последующее исследование медицинских работников; США) и NHS (Nurses' Health Study – исследование здоровья медсестер; США и Канада) показали, что модель прогнозирования СД2, которая включала всего 10 ВНП, незначительно улучшала прогноз риска развития СД2, если учитывать его в дополнение к факторам образа жизни и семейному анамнезу [55].

Аналогичные данные получены относительно шведского и финского населения, при включении в шкалу риска СД2 16 ВНП генов [145]. Группы были сформированы из шведского проекта Мальмё (Malmö Preventive Project) и исследования Ботния (Botnia) в Финляндии. Помимо генотипирования ВНП, исследовались клинические факторы – у 16061 шведского и 2770 финского субъектов, в течение среднего периода наблюдения 23,5 года, СД2 развился у 2201 (11,7%) человек. Также изучалась ассоциация генетических вариантов с изменениями секреции и действий инсулина с течением времени. По итогам

исследования ВВП в 11 генах были ассоциированы с риском СД2 независимо от клинических факторов риска, варианты в 8 из этих генов были ассоциированы с нарушением функции  $\beta$ -клеток. Добавление специфической генетической информации к клиническим факторам несколько улучшило предсказание сахарного диабета в будущем, с небольшим увеличением AUC с 0,74 до 0,75. Примечательно, что дискриминационная сила генетических факторов риска улучшалась с увеличением продолжительности наблюдения, в то время как сила клинических факторов риска снижалась [145]. Ожирение было сильным фактором риска развития сахарного диабета в будущем, и этот риск почти удвоился у людей с семейным анамнезом сахарного диабета. Однако добавление данных генотипирования известных ВВП к клиническим факторам риска (включая семейный анамнез сахарного диабета) оказало минимальное, хотя и статистически значимое, влияние на прогноз СД2 в будущем. Хотя у субъектов на преддиабетической стадии были обнаружены многие признаки резистентности к инсулину, функция  $\beta$ -клеток, скорректированная с учетом резистентности к инсулину (индекс предрасположенности), была самым сильным предиктором сахарного диабета в будущем. Добавление показателей секреции инсулина к клинической модели, которая включала в себя в основном компоненты метаболического синдрома, дополнительно улучшило AUC с 0,70 до 0,74 у пациентов Мальмё ( $p=0,001$ ) и с 0,79 до 0,83 у испытуемых Ботнии ( $p=0,006$ ) [145]. Из 16 локусов, которые ранее были ассоциированы с СД2, 11 были ассоциированы с высоким риском развития сахарного диабета в будущем. Многие из генотипированных в исследовании ВВП, по-видимому, ассоциированы с функцией  $\beta$ -клеток, возможно, посредством воздействия на пролиферацию, регенерацию и апоптоз. У участников исследования Ботния наблюдалось зависящее от времени увеличение ИМТ и снижение чувствительности к инсулину, повышение резистентности к инсулину, которое отражалось в увеличении секреции инсулина. Однако этого повышения было недостаточно для компенсации повышения инсулинорезистентности у носителей с высоким генетическим риском, что приводило к заметному снижению индекса

предрасположенности. Только варианты гена *FTO* были ассоциированы с высоким ИМТ. И *FTO*, и *PPARG* вместе с *TCF7L2* и *KCNJ11* предсказали переход от нарушенного уровня ГПН или нарушенной толерантности к глюкозе к манифестному сахарному диабету, что предполагает, что сочетание ожирения и резистентности к инсулину с ухудшением функции  $\beta$ -клеток способствует проявлению сахарного диабета у этих людей. В совокупности результаты подчеркивают важную роль наследственных дефектов функции  $\beta$ -клеток в развитии СД2 [145].

Большое количество субъектов с длительным наблюдением позволило определить, может ли добавление данных генотипирования известных ВНП, ассоциированных с сахарным диабетом, к клиническим факторам риска улучшить способность моделей предсказывать сахарный диабет в будущем. Для начала следовало подтвердить, что клинические факторы риска являются хорошими предикторами сахарного диабета в будущем. Однако значения AUC для субъектов Мальмё (0,74) и для субъектов Ботнии (0,79) были ниже, чем значения, указанные в Фремингемском исследовании (0,88). Применение коэффициентов, полученных из Фремингемского исследования к изучаемым популяциям снизило значения AUC (0,60 для субъектов Мальмё и 0,75 для субъектов Ботнии), что предполагает, что разные клинические переменные имеют разное дискриминационное значение в разных исследованиях [145]. Добавление данных генотипирования к клинической модели улучшило не только дискриминационную способность, оцениваемую по AUC, но и реклассификацию субъектов в соответствии с различными стратегиями риска с использованием подходов улучшения чистой реклассификации и комплексного улучшения дискриминации. Однако дискриминационная способность одних только генов была относительно низкой (0,62), что подчеркивает необходимость популяционных исследований для оценки риска сахарного диабета.

В немецком Институте питания человека на основе данных EPIC-Potsdam (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition – Европейское проспективное исследование рака и питания; Германия) разработана шкала риска

сахарного диабета. EPIC–Potsdam представляет собой популяционное когортное исследование 27548 участников, набранных из Потсдама (Германия), в 1994—1998 годах [165]. На начальном этапе исследования участники были в основном в возрасте 35—65 лет. Последующая оценка проводилась каждые 2—3 года для выявления новых случаев СД2. В течение среднего периода наблюдения (7 лет) было выявлено 849 новых случаев. Диагноз инцидентных случаев был основан на самоотчетах в анкете и проверке врачами. В целях создания шкалы риска сахарного диабета, из 26444 участников исследования, образцы крови которых были взяты на начальном этапе исследования, была выбрана случайная подгруппа из 2500 участников с последующей оценкой у них генетических факторов риска. Эта подгруппа является репрезентативной для всей когорты. Участники с СД2, аномальными уровнями глюкозы в плазме или более чем с 9 отсутствующими данными по ВНП были исключены из анализа, оставив 1968 участника. При аналогичных исключениях в ходе второго этапа исследования подгруппа составила 578 человек. Исходная информация использовалась для расчета GDRS (The German Diabetes Risk Score – Немецкая шкала риска сахарного диабета; Германия), включая следующие неинвазивные показатели: возраст, рост, ОТ, артериальная гипертензия (АГ), физическая активность, курение, потребление алкоголя, потребление красного мяса, потребление цельнозернового хлеба и потребление кофе [165]. Генотипировался набор из 20 ранее проанализированных ВНП, ассоциированных с сахарным диабетом, который в значительной степени идентичен набору ВНП, оцененному в анализе подгрупп в Фремингемском исследовании, для лучшей сопоставимости. Целью исследования было оценить, различалась ли прогностическая значимость большого набора генетических вариантов между подгруппами в зависимости от пола, возраста, семейного анамнеза и ИМТ. В ходе исследования было выявлено, что прогноз, основанный на большом количестве ВНП, не является точным, независимо от разделения групп по полу, возрасту, семейному анамнезу или наличию ожирения. Прогноз, основанный на модели с неинвазивными факторами риска, был немного улучшен за счет генетической информации, но не в том случае, если также учитывались

биохимические маркеры риска. Также было выяснено, что улучшение предсказания на основе генетической информации помимо классических факторов риска было немного больше среди пожилых участников или участников с ожирением и участников с семейным анамнезом сахарного диабета [165]. Таким образом одним из выводов данного исследования явилось то, что генетическое профилирование может быть альтернативой определению биохимических маркеров. Однако улучшение за счет генетической информации намного меньше, чем за счет стандартных биохимических маркеров риска, таких как ГПН, HbA1c или липиды плазмы [159].

В швейцарской популяции включение 17 ВНП, ассоциированных с СД2 в шкалу риска, учитывающую возраст, ИМТ, семейный анамнез сахарного диабета, и такие биохимические показатели, как уровни ТГ и ХС-ЛПВП – не улучшило точность прогноза [131].

Множественные ВНП показали лишь незначительное повышение точности простой модели прогнозирования, основанной на возрасте, поле и ИМТ в рамках таких исследований, как Роттердамское исследование (Нидерланды), GoDARTS (Genetics of Diabetes and Audit Research Tayside Study – генетика диабета и аудиторские исследования, исследование Тейсайда; Шотландия) и исследование датской выборки [44,105].

Исследование «случай-контроль», входящее в состав проспективного исследования Японского центра общественного здравоохранения, включало 466 участника с впервые возникшим случаем СД2 в течение 5-летнего периода и 1361 участника контрольной группы, а также 1463 участника с существующим сахарным диабетом и 1463 участника контроля [88]. Были проанализированы 11 ВНП, идентифицированных в ходе полногеномных ассоциативных исследований и воспроизведенных в японских популяциях. Три ВНП (rs2206734 в *CDKAL1*, rs2383208 в *CDKN2A/B* и rs2237892 в *KCNQ1*) были ассоциированы с возникновением сахарного диабета. Изучаемые варианты включались в модель рискометра после поправки на классические факторы риска, такие как возраст, пол и ИМТ. Добавление к традиционной модели, основанной на факторах риска,

оценки генетического риска с использованием 11 ВНП значительно улучшило прогностическую значимость. Таким образом исследование обнаружило, что добавление вариантов генов в классическую модель шкалы риска СД2, основанной на факторах риска, без биохимических маркеров значительно улучшило прогностическую эффективность с общим улучшением значимости на 6,2% [88].

Корейское проспективное исследование показало, что влияние генетической предрасположенности на прогнозирование СД2 перестало быть значимым, когда в модель был добавлен HbA1c [100].

NATION – это первое национальное эпидемиологическое кросс-секционное исследование, проведенное на территории России по выявлению распространенности СД2. Для получения репрезентативной выборки были получены образцы крови 26620 взрослых участников (в возрасте 20—79 лет) стратифицированных по возрасту, полу, географическому местоположению и типу поселения. Диагноз СД2 устанавливался на основании анализа уровня HbA1c (СД2: HbA1c $\geq$ 6,5%; предиабет: 5,7<HbA1c<6,5%). Также осуществлялся сбор социально-демографических и антропометрических данных. По результатам исследования в 5,4% случаев был установлен диагноз СД2 (ранее диагностированный: 2,5%; ранее не диагностированный: 2,9%); у 19,3% участников был диагностирован предиабет. Рост показателей распространенности СД2 имел место по мере увеличения возраста пациентов (до 70 лет), заболевание встречалось с одинаковой частотой у женщин и у мужчин, 5,6% и 5,1% соответственно. Доля пациентов с предиабетом и СД2 была выше по мере увеличения ИМТ. Распространенность СД2 была выше среди жителей сельских поселений по сравнению с городским населением (6,7% по сравнению с 5,0%,  $p < 0,001$ ) [7].

На основе данных, полученных в исследовании NATION, в 2020 году московскими учеными впервые в России был разработан высокоспецифичный и чувствительный опросник-калькулятор риска предиабета и СД2 – ДИАРИСК [21]. Всем больным производили исследование ИМТ, ОТ, ОБ, измерение

артериального давления (АД). Также использованы ответы на вопросы анкеты о случаях обнаруженного ранее высокого уровня ГПН, наличии диагноза АГ, характере физической нагрузки, диагнозе СД2 у близких родственников, характере сна, употреблении овощей и фруктов, курении, посещении врача-эндокринолога, финансовом доходе, образовании, частоте употребления алкоголя, частоте употребления фастфуда и газированных сладких напитков, консервированных, копченых, избыточно соленых продуктов, о приеме гиполипидемических препаратов, наличии установленных диагнозов – ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, атеросклероз, почечная недостаточность. Наиболее значимыми факторами риска СД2 в российской популяции явились возраст, ИМТ, ОТ, соотношение ОТ/ОБ, наследственная отягощенность по СД2 и АГ [6]. Созданный на основе моделирования опросник для скринирования на СД2 может быть применен в повседневной практике, в том числе и в рамках диспансеризации. Он может быть заполнен пациентом самостоятельно, а результат оценен специалистом.

В исследовании в рамках проекта НАPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe – здоровье, алкоголь и психосоциальные факторы в Восточной Европе) 2003—2005 годов была обнаружена высокая распространенность СД2 (11,3%) в выборке населения в возрасте 45—69 лет в Новосибирске [14]. Показатель близок к данным по совместимым возрастным группам в исследовании NATION. Исходно в 2003—2005 годах в рамках НАPIEE в Новосибирске было обследовано 9360 человек, когорта была повторно обследована в 2006—2008 и 2015—2017 годах, средний период наблюдения составил 13,7 (0,7) года. В 2021 году, впервые в России, в рамках когортного исследования, Мустафина С. В. с соавторами провели оценку факторов риска СД2 у мужчин и женщин с помощью многомерных моделей риска развития СД2, что позволило выявить существенные факторы риска и прямые превентивные меры по их устранению [15]. С целью изучить 14-летний риск развития СД2 в когорте населения России, и разработать шкалу риска для прогнозирования развития СД2 в течение 10 лет Мустафиной С. В. с соавторами из выборки НАPIEE по ряду

факторов были исключены 1621 субъектов. Всего в окончательный анализ было включено 7739 участников (3376 мужчин; 4363 женщины). В качестве конечной точки регистрировали случай развития СД2 в любой волне наблюдения. За время наблюдения в течение 13,7 (0,7) лет у 915 участников впервые развился СД2 (11,8%). Среди мужчин частота встречаемости СД2 была в 1,8 раза ниже, чем среди женщин, 9,7% и 15,5% соответственно ( $p < 0,0001$ ). Для построения моделей оценки риска СД2 использовались пороговые значения (cut-off), рассчитанные для населения Сибири в исследуемой возрастной группе. Это позволило учесть региональные особенности изучаемой когорты. Для мужчин и женщин были получены разные значения: для мужчин ИМТ (порог) составил  $27 \text{ кг/м}^2$ , ОТ (cut-off) 95,0 см, САД (cut-off) 150 мм рт.ст., ДАД (cut-off) 90 мм рт. ст., ТГ (cut-off) 1,4 ммоль/л, ХС-ЛПВП (cut-off) 0,9 ммоль/л и ГПН (cut-off) 6,0 ммоль/л; для женщин ИМТ (cut-off)  $32 \text{ кг/м}^2$ , ОТ (cut-off) 95 см, САД (cut-off) 135 мм рт.ст., ДАД (cut-off) 90 мм рт.ст., ТГ (cut-off) 1,5 ммоль/л, ХС-ЛПВП (cut-off) 0,9 ммоль/л, а ГПН (cut-off) 5,7 ммоль/л. Не смотря на хорошее качество модели, не все факторы риска, используемые в шкале, применимы для лиц с вновь возникшим СД2. Таким образом, вопрос поиска факторов риска с выраженным вкладом в развитие СД2 в сибирской популяции остается открытым.

### **1.2.2. Прогнозирование риска развития СД2 при помощи полигенной оценки и клинических переменных**

Точность прогнозирования PRS (polygenic risk score – полигенная шкала риска) оценивается путем измерения AUC. Чем выше показатель AUC, тем большей прогностической силой обладает модель. Однако прогностическая способность оценок риска развития сахарного диабета, которые были разработаны для популяций разного этнического происхождения, может значительно различаться между популяциями [222].

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 [12,120,138,160]. Кроме того, можно выявить этиологическую неоднородность, характерную для СД2, путем создания полигенных показателей для «конкретных путей» с вариантами, которые повышают риск развития СД2 за счет конкретных патофизиологических процессов, таких как нарушение секреции инсулина или различные формы резистентности к инсулину [154]. Поскольку СД2 является полигенным заболеванием, прогностическое тестирование, основанное на одном генетическом маркере, вероятно, будет иметь ограниченную ценность. Исследования показывают, что прогностическая ценность может быть улучшена путем объединения нескольких ВНП [54,82,238]. Самая ранняя модель PRS оценивала совокупный риск только трех вариантов, которые, согласно опубликованным данным, предрасполагали к СД2 у 6078 человек [239]. Площадь под кривой AUC их модели PRS составила 0,571. Впоследствии другие исследователи испробовали различные стратегии для улучшения прогностической способности модели PRS, включая увеличение количества ВНП, корректировку с учетом пола и возраста, некоторых клинических характеристик (например, ИМТ, ДАД и САД и биохимических показателей (например, уровня ТГ), ГПН и общего холестерина (ОХ)) [172]. AUC этих улучшенных моделей PRS в некоторой степени увеличилась (в диапазоне от 0,600 до 0,800). В 2018 году была построена модель PRS по всему геному и, наконец, включили в общей сложности 409,3 тысяч человек с 6,9 миллионами ВНП из проекта «Биобанк Великобритании». AUC составила 0,730 после поправки на возраст, пол и первые четыре основных компонента для определения происхождения. Эта стратегия обеспечивает небольшое улучшение точности прогнозирования; однако вычислительная нагрузка относительно велика [137]. В то же время, в ходе когортного проспективного исследования «Биобанк Великобритании» у 4379 из

322 тысяч (1,4%) развился СД2. Генетический риск и образ жизни были независимыми факторами, влияющими на возникновение СД2. При «идеальном» образе жизни риск развития СД2 был таким же, как у группы с высоким генетическим риском, однако при «плохом» образе жизни в группе высокого генетического риска, риск развития СД2 был в 15 раз выше (95%ДИ 10,82—22,08) [191].

В 2021 году на основе данных 182,4 тысяч участников исследования «Биобанк Великобритании» была проверена прогностическая способность оптимальной модели PRS. Точность прогнозирования модели PRS, которая включала только PRS без учета других ковариат, показала, что модель PRS обладает хорошей прогностической способностью (AUC=0,795; 95%ДИ 0,790—0,800). Модель PRS выявила, что почти 30% населения имеют риск развития СД2, превышающий или равный пятикратному, 12% населения имеют риск, превышающий или равный шестикратному, а 7% населения имеют риск, превышающий или равный семикратному. Затем население было разделено на группы в соответствии с процентилями, 10 верхних процентов были определены, как группа «высокого риска», а 10 нижних процентов – как группа «низкого риска». Распространенность СД2 увеличивалась с ростом процентов модели PRS. Среди 30 тысяч человек в группе «высокого риска» было 5642 (18,698%) случая, в то время как в группе «низкого риска» их было всего 282 (0,935%), что соответствует почти 20-кратному увеличению риска развития СД2 по сравнению с 10 процентилями в верхней части шкалы и 10 процентилями в нижней части шкалы. После корректировки модели PRS с учетом пола, возраста, антропометрических показателей и клинических факторов AUC увеличилась до 0,901 (95%ДИ 0,897—0,904). Это продемонстрировало, что PRS действительно полезен для выявления людей с высоким риском развития СД2 [137].

В последующем исследовании этой же выборки определялся PGS для СД2, включающий 12 негенетических факторов. Значения С-статистики для модели PGS составило 0,709. У людей, входящих в 10% с самым высоким показателем PGS, риск был в 2,00 раза выше по сравнению с остальной группой. Добавление

PGS повысило точность предсказания СД2 на 15,2% для случаев заболевания и на 7,3% для контрольной группы [99].

Количество ВНП, включенных в полигенные шкалы риска, увеличилось с 3 до 7 миллионов за последние 15 лет [3]. 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, ГПН, а также антропометрическим и биохимическим показателям и т.д. Большинство исключительно генетических моделей риска развития СД2 имели более низкие значения AUC, чем исключительно фенотипические (клинические) модели риска. Добавление генетических факторов к клиническим улучшает AUC по сравнению с исключительно клиническими моделями риска [221,230].

### **1.3. Вклад включенных в исследование вариантов нуклеотидной последовательности генов в патогенез СД2**

#### **1.3.1. rs7903146 гена *TCF7L2***

Наибольшее количество исследований связано с ассоциацией СД2 с геном *TCF7L2* (transcription factor 7-like 2 – транскрипционный фактор 7, подобный второму), который был открыт в 2006 году [91]. *TCF7L2*, расположенный в 10q25.3, является ключевым геном, кодирующим внутриклеточный белок TCF7L2 в составе сигнального пути Wnt [65]. Сигнальный путь Wnt – филогенетически древний механизм регуляции гомеостаза тканей за счет контроля пролиферации, дифференциации, миграции и апоптоза клеток. С помощью этого сигнального механизма регулируются процессы роста, функциональной активности и развития  $\beta$ -клеток [47]. Среди механизмов воздействия Wnt на клетку выделяют

канонический ( $\beta$ -катенин-зависимый) путь и неканонические ( $\beta$ -катенин-независимые) пути. Неканонические пути отвечают за полярность клетки, модулируя реорганизацию цитоскелета и метаболизм внутриклеточного кальция. Канонический путь контролирует программы генной экспрессии, определяя судьбу клетки и ее морфогенез. Активация этого пути начинается с образования комплекса из белка Wnt, FZD рецептора и корецептора LRP5/6. Это приводит к активации белка Dvl, который фосфорилируется киназой  $I\epsilon$ , после чего ингибирует киназу 1 и киназу гликогенсинтетазы. Это приводит к прекращению деградации  $\beta$ -катенинов, которые проникают внутрь ядра, и связываются с транскрипционным фактором. В основе канонического пути лежит стабилизация цитоплазматического белка  $\beta$ -катенина. При отсутствии сигнала  $\beta$ -катенин не активен и быстро деградирует. При активации клеток Wnt сигналом скорость деградации  $\beta$ -катенина снижается, в результате чего он накапливается в цитоплазме и входит в ядро. В ядре  $\beta$ -катенин связывается с транскрипционным фактором 7, активирует транскрипцию гена *TCF7L2*, который в свою очередь регулирует рост и развитие  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [140]. Кроме того, было показано, что при взаимодействии *TCF7L2* ядерного рецептора с белками Wnt-сигнального пути осуществляется регуляция секреции проглюкагона, что определяет глюкозозависимую секрецию инсулина и влияет на дифференцировку  $\beta$ -клеток поджелудочной железы из полипотентных стволовых клеток. Таким образом, нарушения в передаче Wnt-сигнального пути могут способствовать развитию СД2, что опосредуется через пролиферацию и созревание  $\beta$ -клеток, экспрессию ГПП-1. В различных исследованиях была установлена связь изменений в этом гене с нарушением инсулинового ответа, секрецией инсулина и уменьшением конверсии проинсулина в инсулин [76]. Механизм этих изменений в настоящее время до конца не изучен, но, возможно, наличие данных генетических маркеров приводит к изменениям в процессе созревания РНК. Нарушение работы  $\beta$ -клеток поджелудочной железы напрямую способствует развитию СД2, поэтому было предпринято несколько попыток найти ассоциацию ВНП rs7903146 гена *TCF7L2* с данным заболеванием.

rs7903146 C/T (или IVS3) гена *TCF7L2* находится в 3 интроне и имеет самую сильную по значимости ассоциацию с развитием СД2 и является наиболее часто воспроизводимыми во многих популяциях, представляет собой замену цитозина (С) на тимин (Т). В частности, было показано, что аллель Т rs7903146 ассоциирована с риском развития СД2, нарушенной секрецией инсулина, сниженным инкретиновым ответом и усиленным глюконеогенезом в печени [234]. При этом у гомозиготных носителей аллеля Т rs7903146 транскрипционная активность гена *TCF7L2* в панкреатических островках была в 5 раз выше по сравнению с носителями других генотипов. Предполагается, что транскрипционный фактор, кодируемый геном *TCF7L2*, может влиять на экспрессию гена проглюкагона и на синтез ГПП-1 в интестинальных эндокринных L-клетках [10].

Существует ряд работ, которые подтверждают вовлеченность гена *TCF7L2* в регуляцию массы тела, развития ожирения и СД2 за счет нарушения функции  $\beta$ -клеток и секреции инсулина [139]. В ходе исследования, проведенного на европейской популяции было выявлено, что носительницы Т аллеля rs7903146 *TCF7L2* характеризуются лучшей чувствительностью периферических тканей к действию инсулина при неизменной продукции инсулина  $\beta$ -клеткой [76]. Аналогичные данные были получены в исследовании среди коренного населения Республики Татарстан [2]. Обнаружено, что среди женщин-носителей генотипа СС rs7903146 *TCF7L2* наблюдался более высокий уровень как индекса НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – индекс, используемый для оценки инсулинорезистентности), так и индекса НОМА-IR модифицированного с учетом уровня С-пептида, по сравнению с носительницами аллеля риска Т. Ученые изучавшие арабскую популяцию, заявляют, что генетический вариант rs7903146 *TCF7L2* не ассоциирован ни с функцией  $\beta$ -клеток, ни с чувствительностью тканей к инсулину [190]. Сообщалось, что ВВП rs7903146 является фактором риска различных метаболических нарушений, связанных с гомеостазом глюкозы и липопротеинов [12]. Есть данные показывающие значительную связь между ВВП rs7903146 в *TCF7L2* и возрастом начала

сахарного диабета [225]. Результаты исследования DPP (Diabetes Prevention Program – Программа профилактики сахарного диабета) показали связь гена *TCF7L2* с высоким риском СД2 среди лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе [178]. Польские ученые в своем исследовании показали, что вариант гена *TCF7L2* ассоциирован с развитием нарушений ГПН у пациентов с АГ [201]. Также есть данные, что варианты генов вносят вклад в фенотипическую реализацию СД2 преимущественно за счет ген-генных взаимодействий [9]. Масштабное исследование СД2 у молодых людей ProDiGY (The Progress in Diabetes Genetics in Youth – прогресс в генетике диабета у молодых людей) объединяющее три других исследования (TODAY, SEARCH, and T2D-GENES) включило ВНП rs7903146 гена *TCF7L2* в число значимых и ассоциированных с СД2 у молодых людей вариантов [211]. Также была обнаружена ассоциация rs7903146 с высоким уровнем проинсулина при одновременном сокращении амплитуды инсулинового ответа в ответ на стимуляцию глюкозой, низкой секрецией инсулина и уменьшением скорости превращения проинсулина в инсулин [116]. Систематический обзор, рассматривающий исследования, в которых сообщалось о связи между различными ВНП разных генов с ожирением и СД2 среди населения Азии, показал, что среди 3 ВНП (rs7903146, rs6585205 и rs12255372) гена *TCF7L2* rs7903146 в значительной степени ассоциирован с развитием СД2 среди населения Китая, Индии, Таиланда и Палестины [241].

При анализе ассоциации данного ВНП со значениями метаболических показателей глюкозотолерантности и функции  $\beta$ -клеток в группах «СД2+» и «СД2-» русской популяции г. Москвы были обнаружены статистически достоверные различия. Для носителей генотипов СТ и ТТ в группе «СД2+» и в группе «СД2-», наблюдалось снижение базального уровня инсулина и уровня инсулина через 2 часа после ОГТТ, а также увеличение уровня глюкозы через 2 часа после ОГТТ и уменьшение индекса НОМА- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment of beta-cell function – индекс, используемый для оценки функции  $\beta$ -клеток) [17].

### 1.3.2. rs13266634 гена *SLC30A8*

Нарушения метаболизма цинка приводят к возникновению многих клинических состояний, включая сахарный диабет. Гомеостаз цинка поддерживается двумя различными семействами переносчиков, связанных с растворенными веществами: ZnT (zinc transporter – переносчиками цинка), SLC30A (solute carrier family 30 member 8 – семейство переносчиков растворенных веществ 30, член 8) и белками, связанными с ZRT/IRT (ZIP или SLC39A). ZnT отвечают за выведение цинка из цитоплазмы в клеточные компартменты или во внеклеточный матрикс. ZIP переносят цинк в противоположном направлении. В геноме человека было выявлено 10 генов ZnT и 14 генов ZIP, и для 7 ZnT и 9 ZIP была продемонстрирована транспортная активность [206]. *SLC30A8* (solute carrier family 30 member 8 – ген 8 члена семейства 30 переносчиков растворенных веществ человека) расположен в положении 8q24.11 с 13 экзонами, кодирует переносчик цинка ZnT8 и активно экспрессируется в островках Лангерганса. Функциональное исследование показало, что ZnT8 необходим для нормальной кристаллизации инсулина, процессинга и секреции инсулина [166]. ZnT8 переносит цинк в секреторные гранулы инсулина, что, как считается, способствует правильному созреванию, хранению и секреции инсулина в поджелудочной железе. *SLC30A8* высоко экспрессируется как в  $\beta$ -, так и в  $\alpha$ -клетках панкреатического островка и имеет более низкие уровни экспрессии в яичках, подчелюстных железах и других органах. Несмотря на экспрессию *SLC30A8* в тканях поджелудочной железы, роли ZnT опосредованы взаимодействиями между несколькими тканями ( $\beta$ -клетками и печенью). Цинк является важным элементом для секреции и хранения инсулина.  $\beta$ -клетки поджелудочной железы содержат самый высокий уровень цинка по сравнению с другими клетками человеческого организма. Предыдущие полногеномные ассоциативные исследования показали связь между ВВП, расположенными в гене *SLC30A8*, и риском развития СД2 в различных

популяциях, поскольку эти варианты могут отражать возможные изменения высвобождения глюкагона на некоторых уровнях [208].

Среди вариантов гена *SLC30A8*, наиболее изученным является rs13266634 С/Т. Этот несинонимичный ВВП представляет собой замену Arg325Trp (аргинин вместо триптофана в позиции 325), возникающую в результате замены цитозина (С) на тимин (Т). Многие отчеты показали связь между rs13266634 и высоким риском СД2 у разных рас [73]. rs13266634 гена *SLC30A8* ассоциирован со значительными изменениями в преобразовании проинсулина в инсулин, толерантности к глюкозе, секреции инсулина в первой фазе и предрасположенностью к развитию СД2 [209]. Доминантный С аллель rs13266634 вовлечен в регуляцию механизма воздействия инсулина на глюкозу и высоким риском развития СД2 [116]. У субъектов, гомозиготных по аллелю риска С rs13266634 гена *SLC30A8*, было выявлено снижение периферического уровня инсулина в ранней фазе внутривенного теста на толерантность к глюкозе [42].

Метаанализ, оценивающий связь между ВВП rs13266634 гена *SLC30A8* и СД2 в китайской популяции показал, что rs13266634 является потенциальным фактором риска развития СД2. Доминантный аллель С варианта rs13266634 ассоциирован с инсулинорезистентностью и СД2 у китайского населения [68]. Кроме того, в масштабном исследовании китайского населения, включающем 2216 человек, с помощью нескольких моделей линейной или логистической регрессии была проанализирована ассоциация ВВП гена *SLC30A8* и факторов окружающей среды с риском развития СД2. Значимые взаимодействия были выявлены между социально-экономическим статусом и rs13266634 на СД2 (OR 0,44) [210]. У населения Северо-Восточной Индии была установлена связь rs13266634 гена *SLC30A8* с уровнями ИМТ [197]. В рамках исследования населения Таиланда, rs13266634 в *SLC30A8* был ассоциирован с HbA1c ( $p=0,018$ ) [174]. Предполагается, что этническая принадлежность может способствовать гетерогенности между результатами в отношении этого ВВП [51].

### 1.3.3. rs1799883 гена *FABP2*

Ген *FABP2* (fatty acid-binding protein 2 – протеин-2, связывающий жирные кислоты) является еще одним геном, ВНП которого могут играть роль в развитии СД2 и других метаболических расстройств. Ген *FABP2* состоит из 3382 нуклеотидов, расположенных в хромосомной области 4q28–4q31, состоит из ~3,4 килобаз и кодирует кишечный белок, известный как интестинальный жирсвязывающий белок (I-FABP) [219]. I-FABP представляет собой низкомолекулярный (14—15 кДа) цитозольный водорастворимый белок, который специфически экспрессируется энтероцитами от двенадцатиперстной до подвздошной кишки [228]. FABP2 является членом суперсемейства FABPs, продуцирующего внутриклеточные белки, которые обратимо связывают гидрофобные лиганды, белок имеет две формы (аланинсодержащую (A54) и треонинсодержащую (T54)), различные в связывании и транспортировке жирных кислот (ЖК) по клеткам [80]. Исследования показали, что ВНП гена *FABP2* могут влиять на способность организма к абсорбции и метаболизму ЖК. Ген *FABP2* кодирует форму белка, связанную с ЖК тонкого кишечника, которая принадлежит к семейству белков, регулирующих транспорт и метаболизм липидов и ассоциирован с резистентностью к инсулину и СД2 [38]. Варианты гена *FABP2* могут приводить к измененной функции этого белка, что может сказываться на обработке и утилизации жиров в организме [125]. Было высказано предположение, что *FABP2* модулирует активацию ядерного рецептора гамма-рецептора PPAR- $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma – рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма). PPAR- $\gamma$  усиливает поглощение глюкозы и ЖК из крови. Активация этого ядерного рецептора связана с повышением чувствительности к инсулину. Следовательно, мутации в *FABP2* могут нарушать эти взаимодействия и приводить к повышению риска развития СД2 [108].

Многочисленные исследования изучали ВНП гена *FABP2* и их связь с инсулинорезистентностью и СД2 [48,184]. Наиболее изученным вариантом гена *FABP2* является rs1799883 G/A, замена ALA54THR (аланин вместо треонина в кодоне 54 экзона 2), возникающая в результате замены нуклеотидов гуанина (G) на аденин (A) и влияющая на первичную структуру белка, при этом частота аллеля A в большинстве популяций составляет 30%. Данные о связи варианта rs1799883 гена *FABP2* с СД2 противоречивы [146,183]. Было показано, что генотипы rs1799883 гена *FABP2* ассоциированы с повышенным связыванием ЖК, повышенным окислением жиров и резистентностью к инсулину у индейцев Пима. Было проанализировано, что эта единственная аминокислотная замена удваивает сродство *FABP2* к ЖК и увеличивает поглощение ЖК [33]. Однако в ходе последующих исследований с участием индейцев Пима был сделан вывод, что rs1799883 ассоциирован не с резистентностью к инсулину, а с высокой скоростью окисления липидов и высоким уровнем ХС-ЛПВП и холестерином липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) [101]. В другой работе, проведенной на финской популяции, вариант rs1799883 гена *FABP2* не был ассоциирован с чувствительностью к инсулину, что также было продемонстрировано в ряде других работ [186]. С учетом всех исследований можно сказать, что rs1799883 гена *FABP2* в целом коррелирует с ИМТ, уровнем ТГ натощак, высоким базальным уровнем инсулина, но не с СД2 у японцев с ожирением, канадских аборигенов и индейцев Гваделупы [101]. Напротив, у пакистанского населения rs1799883 ассоциирован с высоким ИМТ, а аллель A коррелирует с риском развития метаболического синдрома, поскольку частота его встречаемости составляет 67,25%, что значительно выше в случаях метаболического синдрома, чем в контрольной группе [195]. У жителей Южной Индии не было обнаружено связи между rs1799883 гена *FABP2* и метаболическим синдромом у пациентов с сахарным диабетом, а у жителей Северной Индии (Лакхнау) была выявлена сильная корреляция между изучаемым вариантом и случаями СД2 без дислипидемии по сравнению со случаями дислипидемии [183]. Два крупных метаанализа, сравнивающих связь ВНП гена *FABP2* с СД2 у азиатов и

представителей европеоидной расы, показали, что значительная связь наблюдается у азиатов, но не у представителей европеоидной расы [175,176]. В исследовании мужчин европеоидной расы на предмет связи ВВП rs1799883 с параметрами ожирения, в частности ИМТ, не было обнаружено статистически значимых результатов [146]. Было установлено, что rs1799883 ассоциирован с метаболическим синдромом, а также со снижением концентрации ХС-ЛПВП и повышением САД у этнических казахов, что важно для развития СД2 [205]. Изучаемый вариант гена *FABP2* ассоциирован с уровнем ХС-ЛПВП у американцев мексиканского происхождения с СД2 [192]. Это также согласуется с ранее сообщавшимися ассоциациями между генетическим вариантом *FABP2* и дислипидемией (высокая концентрация ТГ в плазме и низкая концентрация ХС-ЛПВП) и рассеянным склерозом у пожилых афрокарибцев [121]. Носительство аллеля А у больных СД2 в Якутии ассоциировано с повышением антропометрических и биохимических показателей крови, таких как аспаратаминотрансфераза (АСТ), АЛТ, ГПН, общим билирубином [19]. Таким образом, связь *FABP2* с СД2 различается в зависимости от этнической принадлежности.

#### 1.3.4. rs17782313 гена *MC4R*

Гипоталамус играет ключевую роль в регуляции потребления пищи, определяя уровень метаболитов в крови и изменяя режим питания в зависимости от концентрации этих молекул. Он является ключевым элементом нейронного лептин-меланокортинового пути, который включает *MC4R* (the melanocortin 4 receptor – рецептор меланокортина 4) и участвует в гомеостазе массы тела и потреблении пищи. Генетические нарушения приводят к крайнему ожирению, а более тонкие полиморфные вариации ассоциированы с распределением показателей массы тела в популяции [244]. *MC4R* – это рецептор, сопряженный с G-белком, который относится к крупнейшему семейству трансмембранных

рецепторов у человека – меланокортинам, состоящим почти из 800 различных генов и соответствующих им продуктов генов [86]. Расположенный на длинном плече 18-й хромосомы (18q21.3), ген *MC4R* является важным участником сигнального пути лептин-меланокортин и играет ключевую роль в потреблении пищи и энергетическом гомеостазе. *MC4R*, широко распространенный в центральной нервной системе, стимулируется связыванием  $\alpha$ -меланоцитстимулирующего гормона ( $\alpha$ -МСГ), высвобождаемого нейронами проопиомеланокортина (ПОМК), что приводит к экзоцитозу аноректических сигналов мозга, регулирующих сигнал насыщения [113,202]. Лептин, выделяемый адипоцитами в кровоток в ответ на избыточный вес и избыток питательных веществ, преодолевает гематоэнцефалический барьер и связывается с рецептором лептина на поверхности нейронов ПОМК. Связывание лептина с его рецептором приводит к секреции  $\alpha$ -МСГ, который воздействует на нейроны *MC4R*, увеличивая расход энергии и снижая потребление энергии [34]. Параллельно с этим лептин связывается с рецептором лептина на поверхности нейронов, локализованных в дугообразном ядре гипоталамуса, что приводит к экспрессии AgRP (agouti-related protein – агути-подобный пептид), и NPY (neuropeptide Y – нейропептид Y), а также к высвобождению ингибитора *MC4R* [118]. Другие анорексигенные хеморецепторы и гормоны, вырабатываемые кишечником, такие как холецистокинин и ГПП-1, также связываются со своими рецепторами, стимулируют нейроны ПОМК и способствуют снижению аппетита и увеличению расхода энергии. Пептид тирозин-тирозин (PYY) связывается со своими рецепторами на нейронах, вырабатывающих орексигенные вещества в аркуатных ядрах гипоталамуса, подавляя передачу сигналов NPY/AgRP. Орексигенные пептиды, такие как грелин, выделяемый желудком, также называемый «гормоном голода», стимулируют нейроны NPY/AgRP, повышая аппетит и подавляя сигналы насыщения [34,220]. Различные мутации приводят к укорочению или изменению функции белка в любом из генов, участвующих в лептино-меланокортиновом пути, включая *MC4R*, часто вызывая раннее начало и тяжелое моногенное ожирение [74]. За последние два десятилетия было выявлено более 200

вариантов *MC4R*, наследуемых преимущественно по аутосомно-доминантному типу, при котором ожирение возникает в результате мутации только одного аллеля [162,246]. Варианты *MC4R* с гомозиготным и смешанным наследованием также были выявлены в кровнородственных семьях и ассоциированы с тяжелым ожирением [69]. На сегодняшний день генетическая вариация *MC4R* является наиболее распространенной (2—8% случаев обычного ожирения) причиной раннего начала и наиболее тяжелого моногенного несиндромного ожирения, влияющего на пищевое поведение и гиперфагию [74,86,169]. Экспрессия *MC4R* по-разному влияет на каждую мутацию, и фенотип ожирения определяется различной пенетрантностью, экспрессивностью и аллельной неоднородностью, которые способствуют различным патогенным механизмам. Кроме того, *MC4R* взаимодействует с тремя основными гетеротримерными G-белками: Gs (стимуляция), Gi (ингибирование) и Gq. Таким образом, в зависимости от генетической вариативности в популяции были выявлены как случаи потери функции, так и случаи усиления функции. Следовательно, фенотип ожирения, вызванный мутацией *MC4R*, может варьироваться от нормального до патологического ожирения. Большинство известных ВНП гена *MC4R* приводят к потере функции. Однако около 15% из них приводят к усилению функции, которая защищает от ожирения и ассоциирована с благоприятным метаболическим профилем; к ним относятся, например, I251L и V103I [141,162]. Варианты *MC4R*, которые не приводят к полному нарушению функции белка, могут влиять на полигенную предрасположенность человека к ожирению [52]. Более того, ВНП гена *MC4R* могут взаимодействовать с другими генами, ассоциированными с ожирением, и тем самым повышать риск ожирения. Например, распространенные варианты вблизи *MC4R* и *FTO*, по-видимому, оказывают аддитивное влияние на ИМТ [52].

Недавно в рамках GWAS было идентифицировано несколько ВНП гена *MC4R*, ассоциированных с высоким ИМТ и риском развития ожирения [155]. Среди них близкий к *MC4R* ВНП rs17782313 Т/С, расположенный на 188 кб ниже по течению от гена *MC4R*, представляет собой однонуклеотидную замену

тимина (Т) на цитозин (С). Этот ВПП rs17782313 влияет на экспрессию и функцию *MC4R*, в нескольких исследованиях было высказано предположение, что он является фактором, приводящим к изменению пищевого поведения, повышению ИМТ и изменениям в областях мозга человека, особенно у женщин и детей [155].

Несколько исследований показали, что у носителей ВПП rs17782313 гена *MC4R* повышен риск ожирения в разных популяциях, хотя в разных популяциях это влияние неодинаково [59]. Более того, вариант *MC4R* rs17782313 ассоциирован с метаболическими процессами, которые влияют на энергетический баланс, регулируют вес и ассоциирован с особенностями пищевого поведения [94]. ВПП rs17782313 также ассоциирован с другими метаболическими процессами, которые могут косвенно способствовать ожирению. Например, этот вариант ассоциирован с нарушением липидного обмена и кардиометаболическими нарушениями, ассоциированными с ожирением, которые могут еще больше усугубить риск ожирения. Кроме того, вариант rs17782313 гена *MC4R* участвует в регуляции секреции инсулина и ассоциирован с сопутствующими ожирению заболеваниями, такими как СД2 и сердечно-сосудистые заболевания [216,246].

Систематический обзор, рассматривающий исследования, в которых сообщалось об ассоциации между различными ВПП разных генов с ожирением и СД2 среди населения Азии, показал, что rs17782313 гена *MC4R* был ассоциирован с ожирением [241]. Исследования GWAS показали, что ВПП rs17782313 гена *MC4R* также ассоциирован с риском ожирения у европейцев, и способствует повышению ИМТ у европейцев и жителей Восточной Азии [194]. Крупный метаанализ подтвердил, что ВПП rs17782313 гена *MC4R* ассоциирован с высоким риском ожирения [246]. Согласно другому недавнему метаанализу вариант rs17782313 не был ассоциирован с низким уровнем ХС-ЛПВП и риском гипертриглицеридемии [242].

Аллель С варианта rs17782313, как сообщалось, был ассоциирован с метаболическими нарушениями, такими как ожирение, гипергликемия и дислипидемия у детей и взрослых [75,180,181,216]. Однако в опубликованных

данных об этих двух полиморфных участках и метаболических нарушениях есть много несоответствий и противоречий. Некоторые исследователи сообщили, что аллель С варианта rs17782313 коррелирует с более высоким уровнем ИМТ, ОТ, отношения ОТ/ОБ, ГПН, инсулина, ТГ, ОХ или ХС-ЛПНП и более низкого уровня ХС-ЛПВП, в то время как экспериментальные данные, полученные другими исследователями, не могли подтвердить эти выводы [23,26,36,81,94,109]. Один из крупных метаанализов показал, что аллель С варианта rs17782313 гена *MC4R* ассоциирован с высоким риском ожирения и гипергликемии [249]. Аллель С варианта rs17782313, был ассоциирован с более высоким уровнем ИМТ, ОТ или ГПН, но не с уровнем липидов в крови. Это согласуется с предыдущими результатами, согласно которым аллель С варианта rs17782313 сильно коррелирует с высоким риском ожирения и СД2, но слабо – с сердечно-сосудистыми заболеваниями [40,185]. Была отмечена ассоциация варианта rs17782313 с показателями ожирения и глюкозо-метаболическими нарушениями в зависимости от возраста, этнической принадлежности и состояния здоровья. Аллель С варианта rs17782313 коррелирует с более высоким уровнем ОТ у взрослых, но не у детей/подростков. Аллель С варианта rs17782313 ассоциирован с более высоким уровнем ИМТ у европеоидных жителей Европы и Восточной Азии, но не у южноамериканцев и жителей Западной Азии. Аналогично, аллель С варианта rs17782313 ассоциирован с более высокими уровнями ОТ и ГПН у европеоидных, но не у представителей других этнических групп. Аллель С ВВП rs17782313 ассоциирован с более высоким уровнем отношения ОТ/ОБ у жителей Западной Азии, но не у всего населения или представителей других национальностей. Аллель С варианта rs17782313 ассоциирован с более высоким уровнем ИМТ у пациентов с СД2 и пациентов с АГ, но не у пациентов с избыточной массой тела/ожирением [249]. Объединенные метаанализы показали, что лица, несущие аллель С варианта rs17782313, имели более высокий уровень ИМТ или ГПН, чем у гомозигот ТТ в общей популяции. В общей популяции не было выявлено значимых связей между вариантом

rs17782313 и уровнями отношения ОТ/ОБ, инсулина, НОМА-IR, ТГ, ОХ, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП.

В обширном исследовании связи rs17782313 *MC4R* с риском ожирения и пищевыми привычками в израильской популяции, частота генотипов ВНП rs17782313 гена *MC4R* среди людей с ожирением составила 57,83% для генотипа ТТ, 35,49% для ТС и 6,68% для СС. У носителей генотипа ТТ средний ИМТ составил  $31,96 \pm 6,2$ , что значительно выше, чем у носителей двух других генотипов, у которых средний ИМТ составил  $29,45 \pm 6,49$  ( $p=0,02$ ) [52]. Другое исследование показало ассоциацию генетических вариантов *MC4R* с ожирением у корейцев [216]. В исследовании «случай-контроль» населения Бразилии, аллель С варианта rs17782313 гена *MC4R* был ассоциирован с ожирением только у женщин, а избыточным весом ассоциации изучаемого ВНП обнаружено не было. У носителей генотипа СС был самый высокий ИМТ и самый высокий уровень ГПН [46]. В Российском исследовании на основе материалов базы данных «Genotek» ВНП rs17782313 гена *MC4R* был ассоциирован с ИМТ, а в исследовании «случай-контроль» среди восточнославянской и невостоочнославянской когорт среди людей с ожирением и без него значимые результаты наблюдались в восточнославянской когорте [37].

### 1.3.5. rs6773957 гена *ADIPOQ*

Жировая ткань выделяет различные адипокины. Секреция адипокинов изменяется при дисфункции жировой ткани, например при нездоровом увеличении жировой ткани, и может привести к ряду метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением, несмотря на нормальный вес [203]. Адипонектин (также известный как AdipoQ, арМ1 или Acrp30) – это тканеспецифичный белок, состоящий из 247 аминокислот, который имеет значительное сходство с коллагеном VIII и X типов и белком компонента C1q. Снижение уровня этого белка играет ключевую роль в развитии заболеваний, связанных с ожирением, в

том числе сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [112]. Адипонектин обладает противодиабетическими, антиоксидантными и антиатеросклеротическими свойствами благодаря эндокринной, аутокринной и паракринной передаче сигналов [97]. Промотор гена адипонектина включает в себя последовательности цепи, 5'-нетранслируемую область (5'-НТО) и важные последовательности в интроне 1 [227]. Наличие по крайней мере двух из них SREBP (sterol regulatory element-binding proteins – белка, регулирующего уровень холестерина), и C/EBP (ССААТ/enhancer-binding proteins – белка, связывающего ССААТ/энхансер), по-видимому, необходимо для базальной транскрипционной активности промотора. Адипонектин присутствует в плазме в виде олигомерных комплексов, состоящих из тримеров (с низкой молекулярной массой), гексамеров (со средней молекулярной массой) и крупных мультимеров из 12—18 субъединиц НМВ (high molecular weight – высокомолекулярная изоформа). Изоформа НМВ сильнее связывается со своими рецепторами и активирует аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу (АМФК), один из основных ферментов, контролирующих метаболические эффекты адипонектина. Согласно исследованиям, форма высокомолекулярного адипонектина, которая обеспечивает чувствительность к инсулину в периферических тканях, является наиболее физиологически активной формой с точки зрения гомеостаза глюкозы [104]. У женщин уровень высокомолекулярного адипонектина выше как в процентном соотношении, так и в абсолютных значениях, однако у мужчин выше уровень тримеров или гексамеров [41]. Резистентность к инсулину и СД2 ассоциированы с мутациями в гене адипонектина, которые вызывают нарушение мультимеризации и снижение уровня высокомолекулярного адипонектина в плазме, что свидетельствует о том, что изменения уровня высокомолекулярного адипонектина в плазме могут быть более важными, чем изменения общего уровня адипонектина в плазме, для прогнозирования резистентности к инсулину [104]. Парадоксально, но, несмотря на то, что адипонектин вырабатывается жировой тканью, его выработка обратно пропорциональна общему уровню жировых отложений в организме. Секреция и регуляция концентрации адипонектина в

плазме находятся под сложным контролем [133]. Его экспрессия и/или секреция повышаются при истощении, воздействии холода, адреналэктомии, действии инсулиноподобного фактора роста 1, иономицина и тиазолидиндионов и снижаются при ожирении, действии фактора некроза опухоли- $\alpha$ , глюкокортикоидов,  $\beta$ -адренергических агонистов и циклического аденозинмонофосфата. Исследования показывают, что генетические факторы частично регулируют концентрацию адипонектина [93]. В моделях на мышах повышение уровня адипонектина способствует здоровой функции жировой ткани, увеличению подкожной жировой ткани и усилению адипогенеза в условиях избытка калорий, что в конечном итоге улучшает обмен веществ [213]. Убедительные результаты исследований на людях показали, что гипoadипонектинемия ассоциирована с ожирением и кардиометаболическими заболеваниями [126]. Недавно было также показано, что снижение уровня адипонектина позволяет отличить здоровых людей с метаболическим синдромом от нездоровых как среди людей с ожирением, так и без него, а также среди детей [78]. Адипонектин снижает содержание ТГ в тканях и улучшает передачу сигналов инсулина. В скелетных мышцах адипонектин регулирует экспрессию молекул, участвующих в транспортировке ЖК (например, CD36), сжигании ЖК (например, ацил-КоА оксидаза) и рассеивании энергии, что впоследствии приводит к снижению содержания ТГ в тканях скелетных мышц [104]. Было доказано, что повышение содержания ТГ в тканях препятствует активации стимулируемой инсулином фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и последующей транслокации глюкозного транспортера 4 (ГЛЮТ4), а также поглощению глюкозы клетками, что в конечном итоге приводит к резистентности к инсулину. Таким образом, снижение содержания ТГ в мышцах можно объяснить улучшением передачи сигналов инсулина. В совокупности можно предположить, что адипонектин увеличивает окисление ЖК и потребление энергии, по-видимому, за счет активации рецептора, активируемого PPAR- $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor alfa – рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором альфа), по крайней мере частично, что приводит к снижению

содержания ТГ в скелетных мышцах и печени и, следовательно, к скоординированному повышению чувствительности к инсулину *in vivo* [31]. Считается, что адипонектин повышает чувствительность к инсулину, улучшая усвоение глюкозы и окисление ЖК за счет фосфорилирования и активации с как в скелетных мышцах, так и в печени. Блокирование активации АМФК приводило к подавлению усвоения глюкозы и окисления ЖК, что указывает на то, что адипонектин опосредует эти эффекты посредством активации АМФК [45].

Адипонектин человека кодируется геном *ADIPOQ* (adiponectin, C1Q and collagen domain containing – адипонектин, C1Q и коллагеновый домен, содержащий) в хромосомном локусе 3q27. ВНП гена *ADIPOQ* ассоциированы с ожирением, СД2 и сопутствующими фенотипами в нескольких популяциях. Генетические варианты в локусе *ADIPOQ*, связанные с высоким уровнем адипонектина, ассоциируются с повышенной чувствительностью к инсулину, и более высоким уровнем смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, однако данные противоречивы [30,43].

*ADIPOQ* состоит из двух областей с высоким неравновесием по сцеплению: одна охватывает 5'-промоторную область, а вторая включает интрон 2, экзон 3 и 3'-нетранслируемую область (3'-НТО), разделенные участком с высокой частотой рекомбинации. 3'-НТО – очень важная регуляторная область гена и в ней расположен ВНП rs6773957, что говорит о его способности влиять на стабильность мРНК или эффективность трансляции. ВНП rs6773957 A/G гена *ADIPOQ* представляет собой однонуклеотидную замену аденина (A) на гуанин (G). Минорный аллель A этого варианта показал наиболее сильную связь с более высокими уровнями адипонектина. ВНП rs6773957 гена *ADIPOQ*, был идентифицирован в европейской популяции [133].

По итогам проспективного финского исследования, выяснилось, что аллель G варианта rs6773957 гена *ADIPOQ* ассоциирован с исходной массой тела с поправкой на возраст и пол, а также с измерениями веса, проведенными через 4 года, при продольном анализе с поправкой на возраст, пол, исследовательскую

группу и переменную времени. Были выявлены аналогичные ассоциации между rs6773957 и исходными показателями ИМТ, а также показателями ИМТ через 4 года [204]. В американском исследовании в общей сложности 7991 белых женщин в постменопаузе, гетерозиготный генотип AG rs6773957 гена *ADIPOQ* был ассоциирован с ИМТ $\geq$ 30 кг/м<sup>2</sup>. Среди лиц с ОТ<88 см гетерозиготный генотип AG в rs6773957 был ассоциирован с более низким риском развития рака молочной железы по сравнению с генотипом GG, а при ОТ $\geq$ 88 см генотип AG rs6773957 был ассоциирован с высоким риском развития рака молочной железы, что указывает на связь генотипа AG rs6773957 гена *ADIPOQ* и ОТ [161]. В исследовании GEMS (The Genetic Epidemiology of Metabolic Syndrome – Генетическая эпидемиология метаболического синдрома) rs6773957 гена *ADIPOQ* не достиг статистической значимости с рядом метаболических параметров, включая уровень ХС-ЛПВП, ТГ, ГПН, инсулина и ИМТ [133].

Результаты исследования в Китае показывают, что rs6773957 гена *ADIPOQ* ассоциирован с метаболическим синдромом у пожилых людей из китайской народности хань. Частота аллеля G rs6773957 была на 4,2% выше в случаях метаболического синдрома, чем в контрольной группе [236]. В исследовании метаболического синдрома у китайских детей и подростков ВНП rs6773957 гена *ADIPOQ* коррелировал с метаболическими рисками независимо от факторов образа жизни у детей с нормальным весом, но ассоциации были менее очевидны у детей с избыточным весом/ожирением [112,126]. Японские ученые измеряли площадь висцерального жира с помощью компьютерной томографии и исследовали наличие фенотипа, ассоциированного с резистентностью к инсулину у группы японцев, по итогам исследования ВНП rs6773957 гена *ADIPOQ* не был ассоциирован с ИМТ или площадью висцерального жира у мужчин или женщин [117].

### 1.3.6. rs2237892 гена *KCNQ1*

*KCNQ1* (potassium channel, voltage-gated, KQT-like subfamily, member 1 – член подсемейства калиевых потенциалзависимых каналов Q1) – это семейство потенциалзависимых калиевых каналов, а ген *KCNQ1*, расположенный на 11p15.5, занимает 404 килобаз, содержит 17 экзонов и кодирует одноименный белок [95]. *KCNQ1* состоит из 676 аминокислот с шестью трансмембранными участками и одной ион-селективной петлей P. Петля P состоит из четырех идентичных  $\alpha$ -субъединиц, которые представляют собой канал ионного фильтра. Она имеет пористую структуру, которая является очень консервативной, что обеспечивает ее высокую селективность в отношении калия. *KCNQ1* играет ключевую роль в калиевых каналах, которые контролируют секрецию инсулина [174]. Исследования на линии крысиных  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (INS-1) показали, что *KCNQ1*, соединяясь с *KCNE2* в клетках, секретирующих инсулин, может блокировать *KCNQ1*  $K^+$ -канал с помощью аналога сульфонида 293В и снижать на 60% выходящие токи  $\beta$ -клеток в целом, а также что присутствие 293В и толбутамида может значительно увеличить секрецию инсулина [136]. Исследования на животных показали, что повышенная экспрессия белка *KCNQ1* может ограничивать секрецию инсулина в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы за счет регулирования токов калиевых каналов [247].

*KCNQ1* – ген, который активно экспрессируется в сердце, поджелудочной железе, сосудистой оболочке внутреннего уха, простате, почках, тонком кишечнике и лейкоцитах периферической крови [247]. Предыдущее популяционное исследование показало, что три варианта *KCNQ1* (rs2237892, rs2237895 и rs2237897) были значительно ассоциированы с индексом секреции инсулина, полученным с помощью ОГТТ [247]. Также было высказано предположение, что разница в метилировании *KCNQ1* связана с чувствительностью к инсулину и что генетические вариации в CpG-сайтах предсказывают разницу в метилировании [200]. Недавно было обнаружено, что

при различных генотипах rs2237892, rs2283228 или rs231362 уровень экспрессии гена *KCNQ1* значительно различался. После разделения на группы по расе расчетные риски оказались более выраженными у азиатов, чем у европеоидов, для rs2237892, rs2237895, rs2283228 и rs151290. Метарегрессионный анализ также подтвердил эти явления [247].

ВНП rs2237892 С/Т гена *KCNQ1*, расположенный в 15-м интроне, является наиболее распространенным вариантом этого гена, ассоциированным с риском развития СД2. Этот ВНП представляет собой замену цитозина (С) на тимин (Т). rs2237892 гена *KCNQ1* был идентифицирован в популяции Восточной Азии [174]. Связь этого ВНП с СД2 была воспроизведена в популяциях Европы, Мексики и Азии [106, 123]. Из всех вариантов гена, ВНП rs2237892, по-видимому, имеет самую сильную связь с СД2 [174]. Систематический обзор, рассматривающий исследования, в которых сообщалось о связи между различными ВНП разных генов с ожирением и СД2 среди населения Азии, показал, что rs2237892 гена *KCNQ1* ассоциирован с риском развития СД2 [241]. Другие исследования показали, что варианты *KCNQ1* ассоциированы с нарушением ГПН, функцией  $\beta$ -клеток и метаболическими характеристиками [50]. В нескольких независимых исследованиях было продемонстрировано, что для азиатских популяций ВНП rs2237892 *KCNQ1* ассоциирован с СД2. Есть исследования подтверждающее, что аллель С ВНП rs2237892 гена *KCNQ1* ассоциирован с риском развития СД2 у населения Китая, а также, что генотип СС, как правило, ассоциирован с высоким риском гипертонии и макрососудистых осложнений у пациентов с СД2 [49]. Есть данные, свидетельствующие о том, что варианты *KCNQ1* ассоциированы с риском развития СД2, регулируя сигнальный путь, где IRS-2-зависимая активация PI3K регулирует фосфорилирование специфических субстратов Akt (IRS-2/PI(3)K/Akt) [251]. Было доказано, что ВНП rs2237892 ассоциирован с СД2 у корейцев и ливанцев, а у китайцев-казахов ВНП rs2237892 не ассоциирован с СД2, что согласуется с выводами крупного метаанализа [28,57,95]. Частота встречаемости ВНП rs2237892 гена *KCNQ1* у азиатов, выше, чем у европейцев (92—96%), и rs2237892 не был ассоциирован с

СД2 в первоначальном европейском GWAS [135]. Различные независимые исследования, проведенные в Восточной Азии и Европе, выявили противоречивую связь между rs2237892 и риском развития СД2 [72]. В исследовании среди тайского населения ВНП rs2237892 гена *KCNQ1* был ассоциирован с высоким риском развития СД2 и его сосудистыми осложнениями [182]. Однако в другом исследовании тайской популяции не нашли доказательств связи между rs2237892 *KCNQ1* и количественными признаками, ассоциированными с сахарным диабетом [174]. Масштабное исследование СД2 у молодых людей ProDiGY включило ВНП rs2237892 гена *KCNQ1* в число значимых и ассоциированных с СД2 у молодых людей вариантов [211]. ВНП rs2237892 гена *KCNQ1* ассоциирован с избыточным весом у младенцев в первые 3 месяца жизни [250].

#### 1.4. Заключение

Ранняя диагностика и своевременное начало лечения имеют решающее значение для людей с СД2, чтобы предотвратить или отсрочить развитие осложнений, избежать преждевременной смерти, и улучшить качество жизни. 42,8% взрослых, живущих с сахарным диабетом – недиагностированы [110]. Расширение эффективного скрининга сахарного диабета и диагностического потенциала является важным первым шагом на пути к профилактике и раннему выявлению людей с СД2. Остается нерешенной проблема оценки совокупного риска развития заболевания на основе учета комплекса факторов. Точность прогноза имеющихся рискометров без учета генетических аспектов развития СД2 представляется недостаточной. ВНП генов наряду с клиническими факторами риска имеют важное прогностическое значение, а их комплексное использование решит проблему более точной оценки риска развития заболевания. Идентификация и характеристика новых молекулярно-генетических маркеров

среди определенной этнической группы являются одной из наиболее важных областей в персонифицированном подходе диагностики и лечения СД2.

Актуален поиск новых проверенных на конкретных популяциях молекулярно-генетических маркеров высокого риска развития СД2 с их последующим включением в рискометры. Более точное прогнозирование сахарного диабета позволит применять профилактические мероприятия и лечение более персонализировано, эффективно и экономично. В целом, необходимы дополнительные исследования, направленные на более глубокое понимание генетических механизмов и потенциальных причинно-следственных связей риска развития СД2, обусловленного ВНП, которые могут дать более полное представление о вариантах персонализированной терапии для пациентов с более высоким риском развития СД2.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Общая характеристика банка ДНК, группы СД2 и контрольной группы

Дизайн исследования построен по принципу «случай-контроль» на основе данных проспективного наблюдения репрезентативной популяционной выборки жителей Новосибирска, сформированной по программе НАPIEE («случай» – лица, у которых за 10 лет наблюдения выявлен СД2 и «контроль» – лица, у которых за 10 летний период не развились нарушения углеводного обмена).

Группа СД2 составила 443 человека (29,6% мужчин и 70,4% женщин) со средним возрастом  $56,2 \pm 6,7$  года с подтвержденным диагнозом СД2 и/или с высоким уровнем ГПН более 11,1 ммоль/л, что соответствует критериям Американской Диабетической ассоциации. В качестве контроля отобрано 532 человека (32,7% мужчин и 67,3% женщин) с нормальным уровнем ГПН, в этой выборке средний возраст составил  $56,1 \pm 7,1$  года. Кроме того, исключение диагноза сахарного диабета было сделано по результатам анализа медицинских карт пациентов. Обе группы были сформированы на основе популяционной выборки в возрасте 45–69 лет (9360 человек), обследованной ранее в Новосибирске в международном проекте НАPIEE в 2003–2005 годах и повторно обследованной в 2015–2017 годах. Исходная репрезентативная выборка мужчин и женщин в возрасте 45–69 лет была сформирована на основе избирательных списков по таблицам случайных чисел. Отклик составил 61% от числа приглашенных. Исследование было одобрено Этическим комитетом НИИ терапии СО РАМН. Программа исследования включала: измерение АД, антропометрию (рост, вес, ОТ, ОБ), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, оценку липидного профиля (ОХ, ТГ, ХС-ЛПВП), опрос на выявление стенокардии

напряжения (Rose), электрокардиография покоя в 12-ти отведениях. В течение 10 лет в наблюдаемой когорте проводился сбор данных о новых случаях СД2 на основе двух источников информации: при проведении повторного скрининга той же выборки в 2007—2008 годах и на основе сбора данных о наблюдаемой когорте из Новосибирского городского регистра СД2 в течение 2003—2014 годов. Всего за период наблюдения, среди выделенной когорты, зарегистрировано 462 (5,0%) новых случаев СД2 для дальнейшего изучения.

## **2.2. Выбор генов-кандидатов**

Выбор генов-кандидатов определялся известными данными о связи их ВВП с СД2. Так же при выборе генов-кандидатов учитывались возможные механизмы их реализации в патогенезе СД2; Таблица 1.

Таблица 1 – Исследуемые ВПП генов и их возможный вклад в развитие СД2

Ген (символ)	Официальное полное имя гена, цитогенетическая локализация	ВПП, аминокислотная замена, внутрихромосомная локализация, аллели	Обоснование возможной связи с развитием СД2
<i>TCF7L2</i>	Transcription factor 7-like 2 – транскрипционный фактор 7, подобный второму; 10q25.3	rs7903146 (IVS3;с.382–41435 C>T)	Кодируемый геном белок входит в состав Wnt-пути → регулирует процессы роста, развития и активности β-клеток; регулирует секрецию проглюкагона. Изменения в гене связаны с нарушением инсулинового ответа, секрецией инсулина и уменьшением конверсии проинсулина в инсулин.
<i>SLC30A8</i>	Solute carrier family 30 member 8 – 8 член семейства 30 переносчиков растворенных веществ человека; 8q24.11	rs13266634 (ARG325TRP; с.973C>T)	Ген экспрессируется в островках Ларгенганса, кодирует переносчик цинка → цинк необходим для нормальной кристаллизации, процессинга и секреции инсулина.

Продолжение таблицы 1

Ген (символ)	Официальное полное имя гена, цитогенетическая локализация	ВНП, аминокислотная замена, внутрихромосомная локализация, аллели	Обоснование возможной связи с развитием СД2
<i>FABP2</i>	Fatty acid-binding protein 2 – протеин 2, связывающий жирные кислоты; 4q28–4q3	rs1799883 (ALA54THR; с.163A>G)	Кодирует белок, регулирующий транспорт и метаболизм липидов, ассоциирован с резистентностью к инсулину.
<i>MC4R</i>	The melanocortin 4 receptor – рецептор меланокортина 4; 18q21.3	rs17782313 (g.57851097T>C)	Кодирует рецептор лептин-меланокортинового пути в гипоталамусе → регулирует потребление пищи, определяя уровень метаболитов в крови.
<i>ADIPOQ</i>	Adiponectin, C1Q and collagen domain containing – адипонектин, C1Q и коллагеновый домен, содержащий; 3q27	rs6773957 (g.18243A>G)	Кодирует адипонектин → контролирует метаболические нарушения, влияет на гомеостаз глюкозы и инсулинорезистентность.
<i>KCNQ1</i>	Potassium channel, voltage-gated, KQT-like subfamily, member 1 – член подсемейства калиевых потенциалзависимых каналов Q1; 11p15.5	rs2237892 (с.1795–29246C>T)	Экспрессируется в β-клетках поджелудочной железы. Кодирует калиевые каналы, которые контролируют секрецию инсулина.
Примечание: ВНП – вариант нуклеотидной последовательности, СД2 – сахарный диабет 2 типа.			

### 2.3. Выделение ДНК

Выделение ДНК из крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции. К образцу крови 5 мл добавляли 5 мл буфера А (10 мМ трис-НСl, рН=7,5; 10 мМ NaCl; 3 мМ MgCl<sub>2</sub>) и центрифугировали при 2500g 15 минут. После центрифугирования надосадочную жидкость сливали, добавляли буфер А и встряхиванием перемешивали осадок с буфером, потом опять центрифугировали (циклы повторяли 3—4 раза). Потом осадки ресуспендировали в 1мл буфера В (10мМ ЭДТА; 100 мМ NaCl; 50мМ трис-НСl, рН=8,5). После добавления SDS до 0,5% и протеиназы К до 200 мкг/мл смесь инкубировали в течение 12 часов при 56°С. Депротеинизацию проводили последовательно водонасыщенным фенолом, смесью фенол–хлороформ (1:1) и хлороформом. ДНК осаждали добавлением раствора NaCl до 1 М и 1 V изопропилового спирта. После этого раствор охлаждали 1 час при –20°С. Осадок, полученный центрифугированием на микроцентрифуге при 12000g в течение 15 минут, промывали трехкратно 75% этанолом с последующим центрифугированием 5 минут 12000g и после высушивания при 56°С, растворяли в деионизованной воде до концентрации ДНК 0,5 мкг/мкл.

### 2.4. Генотипирование rs7903146 гена *TCF7L2*

Детекцию ВВП rs7903146 гена *TCF7L2* проводили методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ).

Структура праймеров:

прямой 5'-TAGAG-CGCTA-AGCAC-TTTTT-AGGTA -3'

обратный 5'-TTGCC-TTCCC-TGТАА-СТGTG -3'

Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: 1ЧPCR буфер, 2,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, по 0,2 мМ обоих праймеров, 0,2 мМ смеси dNTP, 100 нг ДНК, 1 единицы Taq ДНК полимеразы.

Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: цикл – 95<sup>0</sup>С 30 секунд, 58<sup>0</sup>С 30 секунд, 72<sup>0</sup>С 30 секунд. Количество циклов 35.

Рестрикцию проводили с 5ед рестриктазы Rsa I с сайтом распознавания GT↑AC CA↓TG при 37° в течение 16 часов.

Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом электрофореза в 4% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием (EtBr).

Размер продукта амплификации составлял 96 п.н. (пар нуклеотидов). После проведения рестрикции при генотипе ТТ детектировался продукт 96 п.н., при генотипе СС – продукт 72 п.н., при гетерозиготном генотипе СТ все перечисленные продукты: 96 п.н., 72 п.н.

## 2.5. Генотипирование rs13266634 гена *SLC30A8*

Детекцию ВПП rs13266634 гена *SLC30A8* проводили методом ПДРФ.

Структура праймеров:

прямой 5'- GTCAGAGCAGTCGCCCАТ -3'

обратный 5'- CCTGGTCAACTGGAGATTCCA -3'

Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: 1ЧPCR буфер, 1,0 мМ MgCl<sub>2</sub>, по 0,8 мМ обоих праймеров, 0,2 мМ смеси dNTP, 100 нг ДНК, 1 единицы Taq ДНК полимеразы.

Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: цикл – 95<sup>0</sup>С 30 секунд, 56<sup>0</sup>С 30 секунд, 72<sup>0</sup>С 30 секунд. Количество циклов 33.

Рестрикцию проводили с 5ед рестриктазы MspI («СибЭнзим», Новосибирск) с сайтом распознавания С↑CGG GGC↓С при 37°С в течение 16 часов.

Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом электрофореза в 4% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием (EtBr).

Размер продукта амплификации составлял 171 п.н. После проведения рестрикции при генотипе ТТ детектировался продукт 101 п.н., 70 п.н. При генотипе СС – продукт 171 п.н., при гетерозиготном генотипе СТ – продукты 171 п.н., 101 п.н. и 70 п.н.

## 2.6. Генотипирование rs1799883 гена *FABP2*

Детекцию ВПП rs7903146 гена *TCF7L2* проводили методом ПДРФ.

Структура праймеров:

прямой 5'-ACAGGTGTTAATATAGTGAAAAG-3'

обратный 5'-TACCCTGAGTTCAGTTCCTGC-3'

Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: 1 ЧPCR буфер, 1,0 мМ MgCl<sub>2</sub>, по 0,8 мМ обоих праймеров, 0,2 мМ смеси dNTP, 100 нг ДНК, 1 единицы Taq ДНК полимеразы.

Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: цикл – 95<sup>0</sup>С 30 секунд, 56<sup>0</sup>С 30 секунд, 72<sup>0</sup>С 30 секунд. Количество циклов 33.

Рестрикцию проводили с 5ед рестриктазы BstHII I с сайтом распознавания GCG↑C C↓GCG при 50° в течение 16 часов.

Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом электрофореза в 4% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием (EtBr).

Размер продукта амплификации составлял 180 п.н. После проведения рестрикции при генотипе АА детектировался продукт 180 п.н., при генотипе GG – продукт 99 п.н, 81 п.н., при гетерозиготном генотипе GA все перечисленные продукты: 180 п.н., 99 п.н., 81 п.н.

## 2.7. Генотипирование rs17782313 гена *MC4R*

Детекцию ВНП rs17782313 гена *MC4R* проводили методом ПДРФ.

Структура праймеров:

прямой 5'- AAGCAGGAGAGATTGTATCT -3'-3'

обратный 5'- GCTGAGACAGGTTTCATAAAA -3'

Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: 1 ЧРСР буфер, 2,5 mM MgCl<sub>2</sub>, по 0,2 mM обоих праймеров, 0,2 mM смеси dNTP, 100 нг ДНК, 1 единицы Taq ДНК полимеразы.

Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: цикл – 95<sup>0</sup>С 30 секунд, 60<sup>0</sup>С 30 секунд, 72<sup>0</sup>С 30 секунд. Количество циклов 35.

Рестрикцию проводили с 5ед рестриктазы Taq I («СибЭнзим», Новосибирск) при 37<sup>0</sup>С в течение 16 часов.

Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом электрофореза в 4% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием (EtBr).

Размер продукта амплификации составлял 208 п.н. После проведения рестрикции при генотипе ТТ детектировался продукт 208 п.н., при генотипе СС – продукт 187 п.н, при гетерозиготном генотипе ТС – 208 п.н. и 187 п.н.

## 2.8. Генотипирование rs6773957 гена *ADIPOQ* и rs2237892 гена *KCNQ1*

ВНП генов тестировали с помощью ПЦР в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, США) на приборе AppliedBiosystemsStepOnePlus. Методика основана на использовании TaqMan зондов, которые представляют собой олигонуклеотиды, комплементарные участку амплифицируемой области. Зонды мечены на 3'-конце фосфатом и гасителем флуоресценции, 5'-конец содержит флуоресцирующую

метку. Зонд комплементарно связывается с участком ДНК, в процессе элонгации ДНК-полимераза за счет 5'-эксонуклеазной активности отщепляет метку от гасителя, и детектируется возникшая флуоресценция. Образец считался положительным, если его качество составляло 95%. Образцы, не соответствующие этому показателю качества, были проанализированы повторно (100% образцов были подвергнуты анализу генотипа).

## **2.9. Статистическая обработка полученных результатов**

Оценку соответствия частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга проводили с использованием критерия  $\chi^2$ . Достоверность различий частот генотипов между группой СД2 и контрольной группой рассчитывали с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону и точного двустороннего критерия Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. Для всех анализов статистически значимым считалось значение  $p < 0,05$ . Для составления статистических моделей оценки риска применялась бинарная и мультивариантная логистическая регрессия с функцией последовательного включения и исключения признаков. Для проверки связи между ВВП генов и метаболическими характеристиками использовался дисперсионный анализ. Проверка гипотезы об однородности дисперсий была проведена с помощью теста Ливиня. Расчеты выполняли с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 28.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1. Исследование ассоциации с СД2 изучаемых вариантов нуклеотидных последовательностей

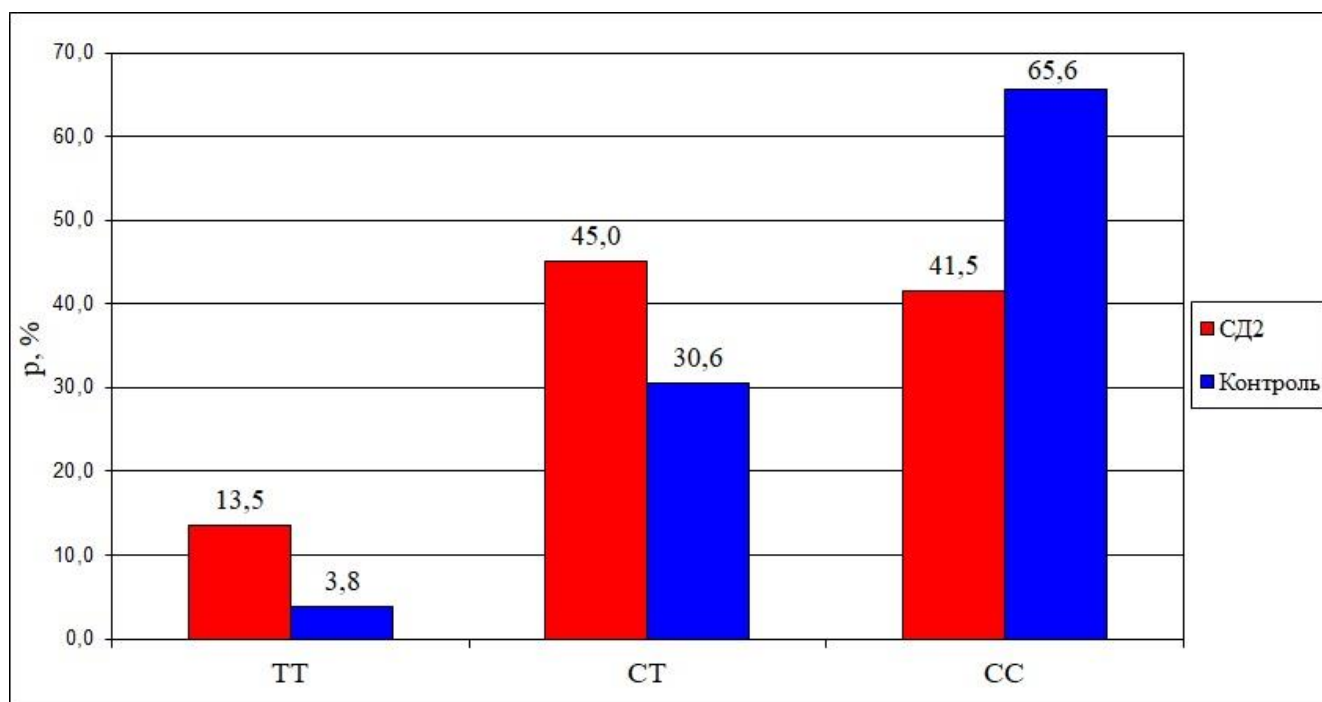
#### 3.1.1. rs7903146 гена *TCF7L2* и его ассоциация с СД2

Частоты генотипов ВНП rs7903146 гена *TCF7L2* в контрольной группе находятся в равновесии Харди-Вайнберга; Таблица 2.

Таблица 2 – Частоты генотипов и аллелей ВНП rs7903146 гена *TCF7L2* в группе СД2 и контрольной группе

Генотип	Группа СД2		Контрольная группа	
	n	p, %	n	p, %
ТТ	57	13,5	20	3,8
СТ	190	45,0	159	30,6
СС	175	41,5	341	65,6
Всего	422	100,0	520	100,0
Соответствие ХВ			$\chi^2=0,07$	
Примечание: p – частота генотипа, n – число индивидов, $\chi^2$ – хи-квадрат, вероятность соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга (соответствие ХВ).				

При сравнении группы СД2 и контрольной группы по частотам генотипов ВНП rs7903146 гена *TCF7L2* были найдены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ); Рисунок 1.



Примечание: p – частота генотипа.

Рисунок 1 – Сравнение частот генотипов ВПП rs7903146 гена *TCF7L2* в группе СД2 и контрольной группе

В результате данной работы было обнаружено статистически значимое увеличение доли гомозигот ТТ и гетерозигот СТ в группе СД2 по сравнению с контрольной группой. Относительный риск развития СД2 у носителей генотипа ТТ в 3,9 раза выше (ОР 3,90; 95%ДИ 2,31—6,61;  $p < 0,001$ ) по сравнению с носителями двух других генотипов. Относительный риск развития СД2 у носителей генотипа СТ в 1,86 раза выше (ОР 1,86; 95%ДИ 1,42—2,43;  $p < 0,001$ ) по сравнению с носителями других генотипов. Так же было найдено статистически значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2, относительный риск 0,37 (95%ДИ 0,29—0,49;  $p < 0,001$ ).

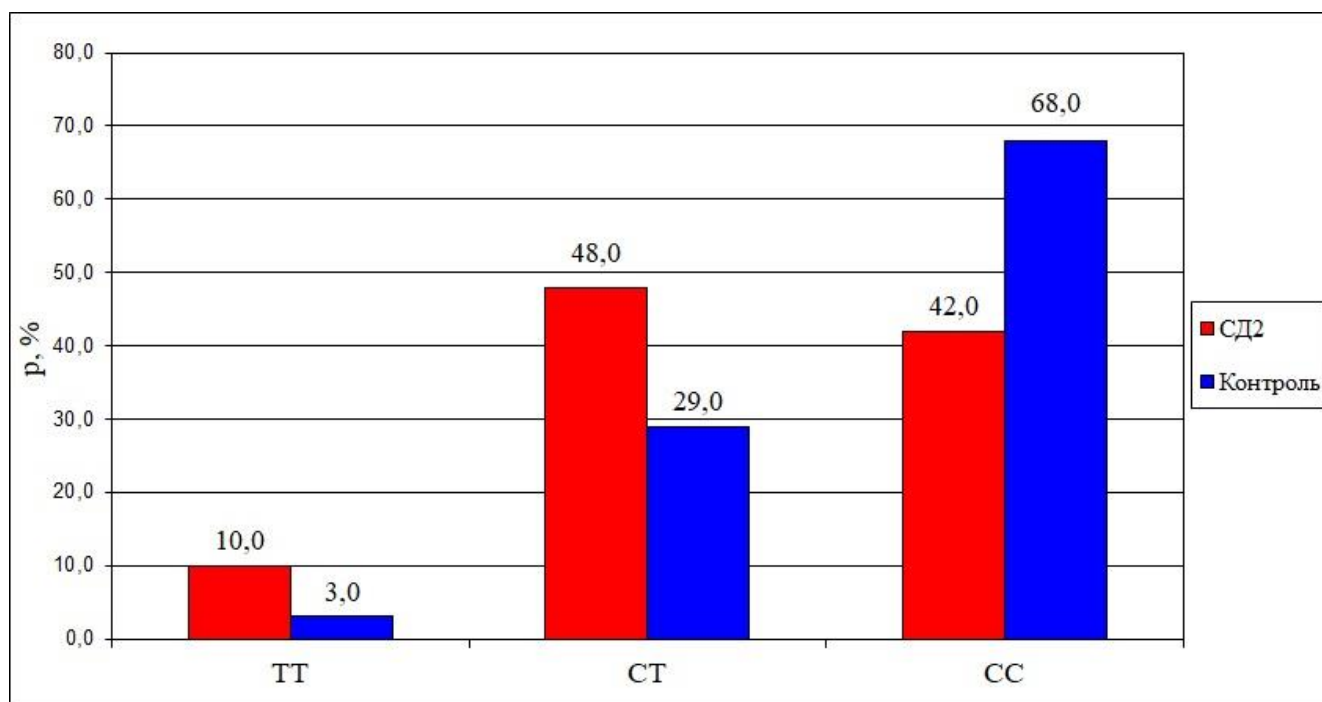
Таким образом, возможно предположить, что гомозиготный генотип СС является условно протективным в отношении СД2, а гомозиготный генотип ТТ и гетерозиготный генотип СТ ассоциированы с высоким риском СД2.

Частоты генотипов ВПП rs7903146 гена *TCF7L2* в контрольной группе, разделенной по полу находятся в равновесии Харди-Вайнберга; Таблица 3. При сравнении этих групп по частотам генотипов ВПП rs7903146 гена *TCF7L2* были

найлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$  в обеих группах); Рисунок 2, Рисунок 3.

Таблица 3 – Частоты генотипов и аллелей ВПП rs7903146 гена *TCF7L2* в группе СД2 и контрольной группе разделенных по полу

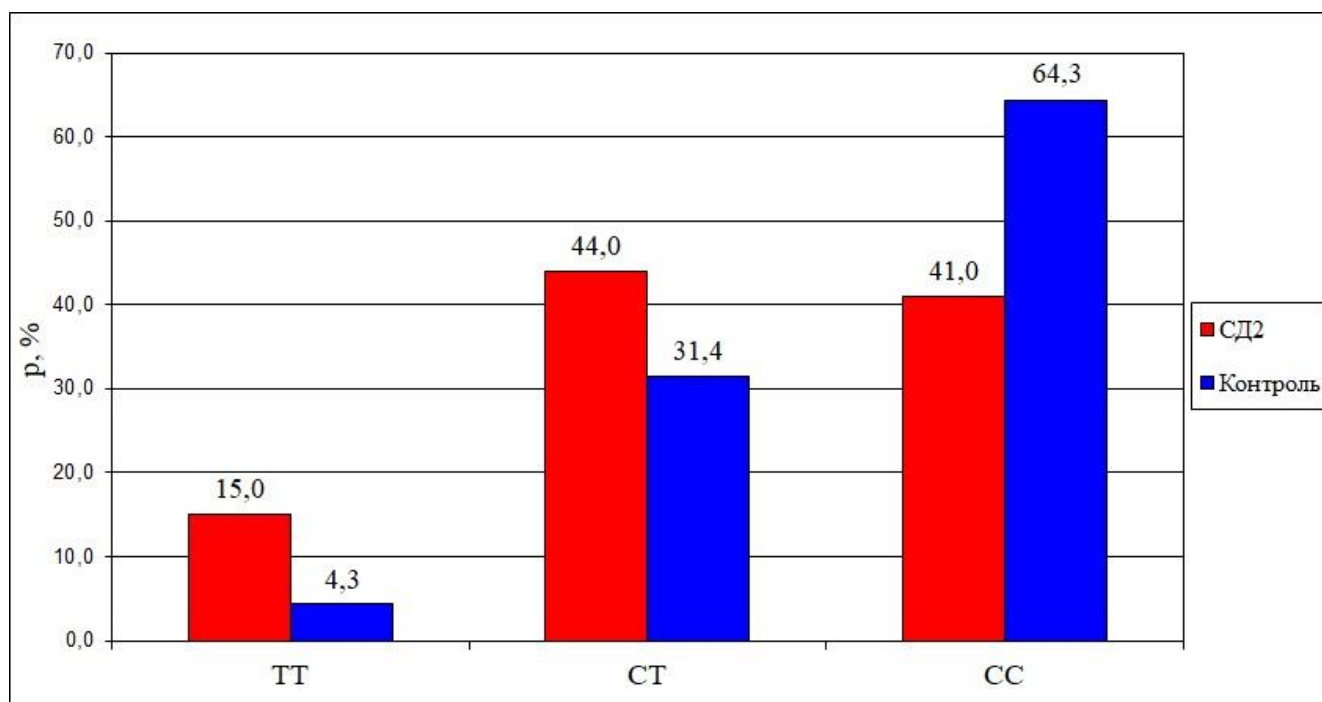
Генотип	СД2		Контроль	
Мужчины				
	n	p, %	n	p, %
ТТ	13	10	5	3
СТ	62	48	48	29
СС	55	42	114	68
Всего:	130	100,0	167	100,0
Соответствие ХВ			$\chi^2=0,01$	
Женщины				
	n	p, %	n	p, %
ТТ	44	15	15	4,3
СТ	128	44	111	31,4
СС	120	41	227	64,3
Всего	292	100,0	353	100,0
Соответствие ХВ			$\chi^2=0,09$	
<p>Примечание: p – частота генотипа, n – число индивидов, <math>\chi^2</math> – хи-квадрат, вероятность соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга (соответствие ХВ).</p>				



Примечание: р – частота генотипа.

Рисунок 2 – Сравнение частот генотипов ВПП rs7903146 гена *TCF7L2* в группе СД2 и контрольной группе у мужчин

В результате этого исследования у мужчин было обнаружено статистически значимое увеличение доли гомозигот ТТ и гетерозигот СТ в группе СД2 по сравнению с контрольной группой. Относительный риск развития СД2 у мужчин-носителей генотипа ТТ в 3,6 раза выше (ОР 3,60; 95%ДИ 1,25—10,38;  $p=0,014$ ) по сравнению с мужчинами-носителями двух других генотипов. Относительный риск развития СД2 у мужчин-носителей генотипа СТ в 2,26 раза выше (ОР=2,26; 95%ДИ 1,40—3,65;  $p=0,001$ ) по сравнению с мужчинами-носителями других генотипов. Так же было найдено статистически значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2, относительный риск 0,34 (95%ДИ 0,21—0,55;  $p<0,001$ ).



Примечание: p – частота генотипа.

Рисунок 3 – Сравнение частот генотипов ВПП rs7903146 гена *TCF7L2* в группе СД2 и контрольной группе у женщин

У женщин относительный риск развития СД2 у носителей генотипа ТТ в 4 раза выше (ОР 4,0; 95%ДИ 2,18—7,35;  $p < 0,001$ ) по сравнению с женщинами носителями двух других генотипов. Относительный риск развития СД2 у женщин-носителей генотипа СТ в 1,7 раза выше (ОР 1,70; 95%ДИ 1,23—2,35;  $p = 0,001$ ) по сравнению с женщинами-носителями других генотипов. Так же было найдено статистически значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2, относительный риск 0,39 (95%ДИ 0,28—0,53;  $p < 0,001$ ).

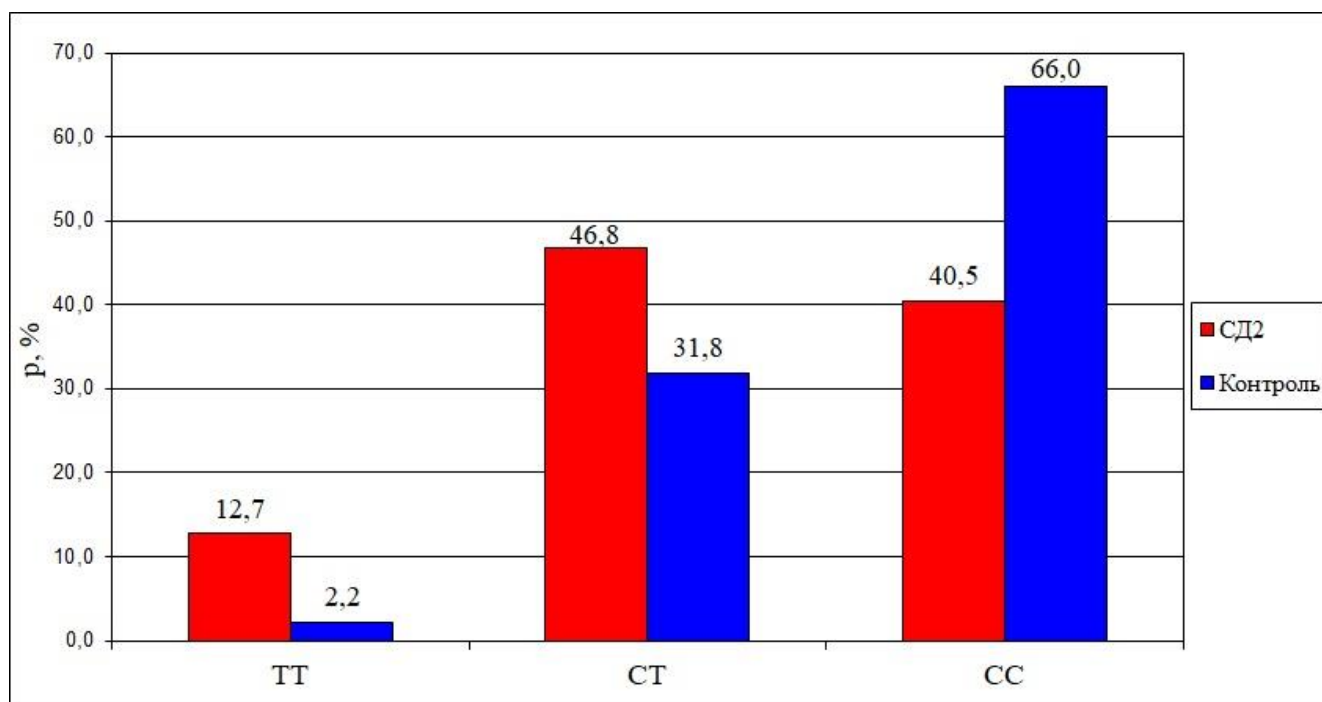
Исходя из полученных данных, можно сказать, что гомозиготный генотип СС является условно протективным в отношении СД2, как для мужчин, так и для женщин, а гомозиготный генотип ТТ и гетерозиготный генотип СТ ассоциированы с высоким риском СД2 независимо от пола.

Частоты генотипов ВПП rs7903146 гена *TCF7L2* в контрольной группе, разделенной по возрасту находятся в равновесии Харди-Вайнберга; Таблица 4. При сравнении этих групп по частотам генотипов ВПП rs7903146 гена *TCF7L2*

были найдены статистически значимые различия ( $p < 0,001$  в обеих группах);  
Рисунок 4, Рисунок 5.

Таблица 4 – Частоты генотипов и аллелей ВПП rs7903146 гена *TCF7L2* в группе СД2 и контрольной группе разделенных по возрасту

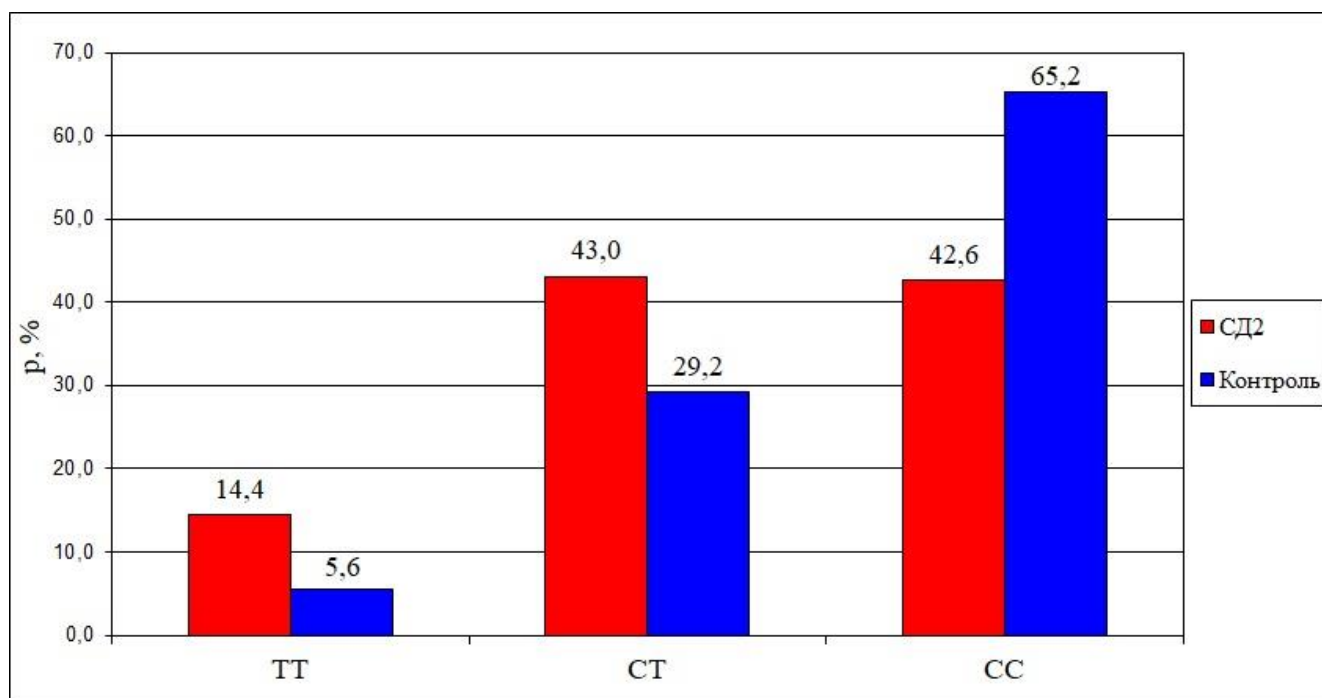
Генотип	СД2		Контроль	
	Младше 55			
	n	p, %	n	p, %
ТТ	28	12,7	6	2,2
СТ	103	46,8	85	31,8
СС	89	40,5	176	66
Всего:	220	100,0	267	100,0
Соответствие ХВ			$\chi^2=1,34$	
55 лет и старше				
	n	p, %	n	p, %
ТТ	29	14,4	14	5,6
СТ	87	43	74	29,2
СС	86	42,6	165	65,2
Всего	202	100,0	253	100,0
Соответствие ХВ			$\chi^2=2,11$	
<p>Примечание: p – частота генотипа, n – число индивидов, <math>\chi^2</math> – хи-квадрат, вероятность соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга (соответствие ХВ).</p>				



Примечание: p – частота генотипа.

Рисунок 4 – Сравнение частот генотипов ВПП rs7903146 гена *TCF7L2* в группе СД2 и контрольной группе у лиц младше 55 лет

В результате этого исследования у лиц младше 55 лет было обнаружено статистически значимое увеличение доли гомозигот ТТ и гетерозигот СТ в группе СД2 по сравнению с контрольной группой. Относительный риск развития СД2 у людей младше 55 лет носителей генотипа ТТ в 6,47 раза выше (ОР 6,47; 95%ДИ 2,63—15,92;  $p < 0,001$ ) по сравнению с носителями двух других генотипов изучаемой возрастной группы. Относительный риск развития СД2 среди людей младше 55 лет носителей генотипа СТ в 1,89 раза выше (ОР 1,89; 95%ДИ 1,30—2,73;  $p = 0,001$ ) по сравнению с носителями других генотипов в изучаемой подгруппе. Так же было найдено статистически значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2 (ОР 0,35; 95%ДИ 0,24—0,51;  $p < 0,001$ ).



Примечание: p – частота генотипа.

Рисунок 5 – Сравнение частот генотипов ВВП rs7903146 гена *TCF7L2* в группе СД2 и контрольной группе у лиц 55 лет и старше

У лиц 55 лет и старше было обнаружено статистически значимое увеличение доли гомозигот ТТ и гетерозигот СТ в группе СД2 по сравнению с контрольной группой. Относительный риск развития СД2 у людей 55 лет и старше носителей генотипа ТТ в 2,86 раза выше (ОР 2,86; 95%ДИ 1,47—5,58;  $p=0,002$ ) по сравнению с носителями двух других генотипов изучаемой возрастной группы. Относительный риск развития СД2 у людей 55 лет и старше носителей генотипа СТ в 1,83 раза выше (ОР 1,83; 95%ДИ 1,24—2,70;  $p=0,003$ ) по сравнению с носителями других генотипов в изучаемой подгруппе. Так же было найдено статистически значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2 (ОР 0,34; 95%ДИ 0,27—0,58;  $p<0,001$ ).

Делая вывод из полученных данных, можно сказать, что гомозиготный генотип СС является условно протективным в отношении СД2 независимо от возраста, а гомозиготный генотип ТТ и гетерозиготный генотип СТ ассоциированы с высоким риском СД2 в любом возрасте.

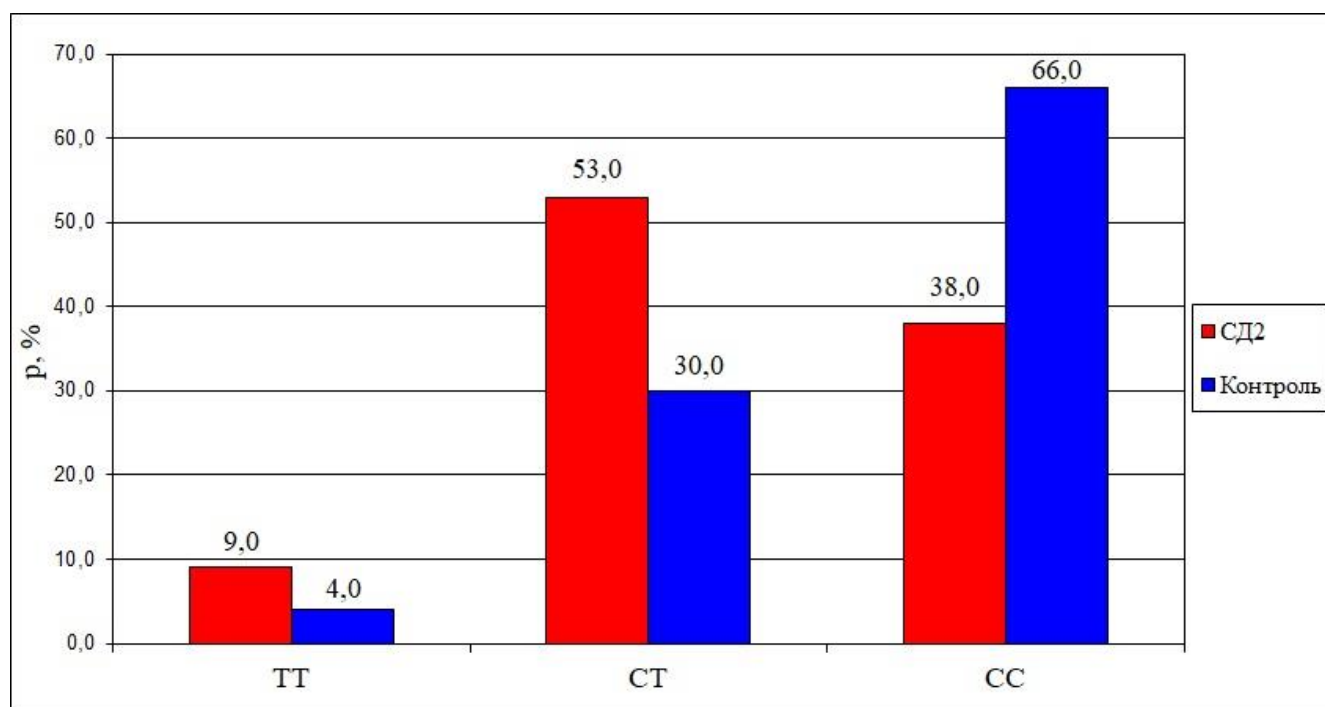
Частоты генотипов ВНП rs7903146 гена *TCF7L2* в контрольной группе, разделенной по полу и возрасту находятся в равновесии Харди-Вайнберга; Таблица 5. При сравнении этих групп по частотам генотипов ВНП rs7903146 гена *TCF7L2* были найдены статистически значимые различия ( $p=0,002$  у мужчин младше 55 лет,  $p=0,006$  у мужчин 55 лет и старше;  $p<0,01$  у женщин всех возрастов); Рисунок 6 – Рисунок 9.

Таблица 5 – Частоты генотипов и аллелей ВНП rs7903146 гена *TCF7L2* в группе СД2 и контрольной группе разделенных по полу и возрасту

Генотип	СД2		Контроль	
	Мужчины младше 55			
	n	p, %	n	p, %
ТТ	6	9	3	4
СТ	35	53	22	30
СС	25	38	51	66
Всего	66	100,0	76	100,0
$p=0,002$			$\chi^2=0,1$	
Мужчины 55 лет и старше				
	n	p, %	n	p, %
ТТ	7	11	2	2,2
СТ	27	42,2	26	28,6
СС	30	46,8	63	69,2
Всего	64	100,0	91	100,0
$p=0,006$			$\chi^2=0,13$	
Женщины младше 55				
	n	p, %	n	p, %
ТТ	22	14,3	7	3,6
СТ	68	44,2	60	31,4
СС	64	41,5	124	65
Всего	154	100,0	191	100,0
$p<0,001$			$\chi^2=0,01$	

Продолжение таблицы 5

Генотип	СД2		Контроль	
Женщины 55 лет и старше				
	n	p, %	n	p, %
ТТ	22	16	12	7,4
СТ	60	43,5	48	29,6
СС	56	40,5	102	63
Всего	138	100,0	162	100,0
$p < 0,001$			$\chi^2 = 3,31$	
<p>Примечание: p – частота генотипа, n – число индивидов, <math>\chi^2</math> – хи-квадрат, вероятность соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга.</p>				

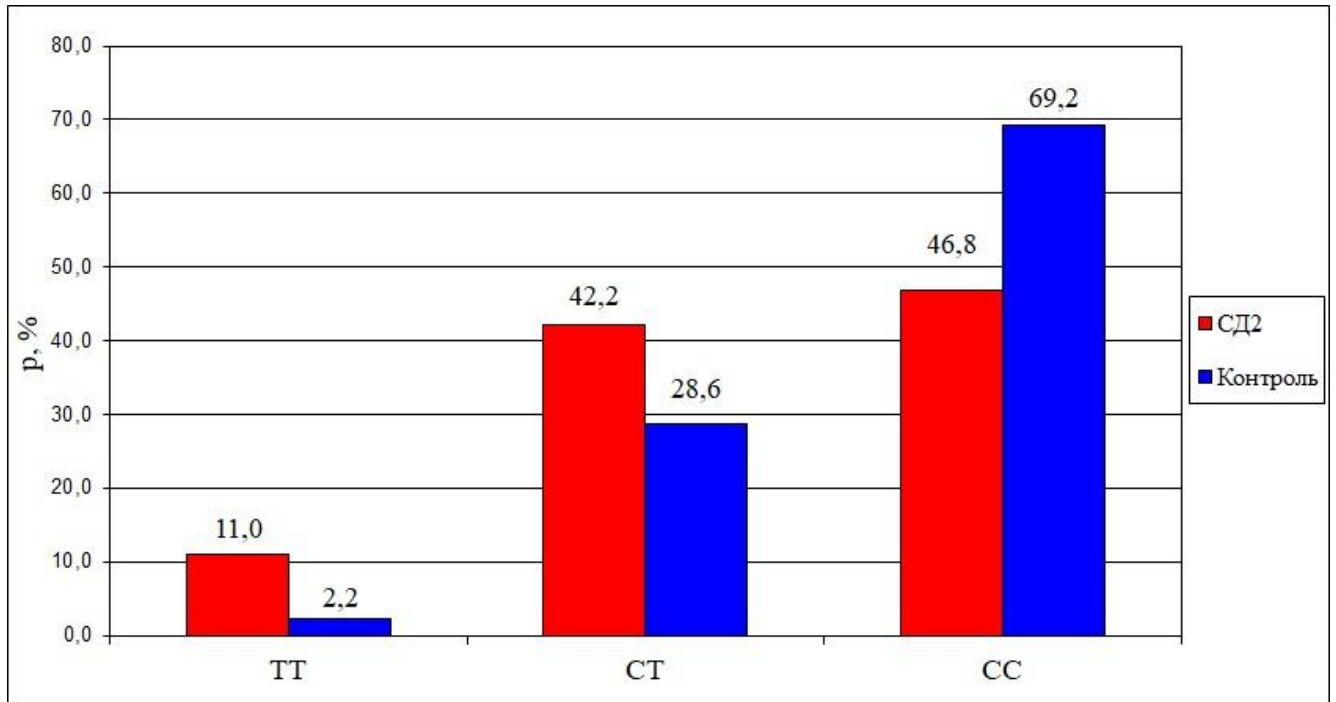


Примечание: p – частота генотипа.

Рисунок 6 – Сравнение частот генотипов ВПП rs7903146 гена *TCF7L2* в группе СД2 и контрольной группе у мужчин младше 55 лет

По итогу исследования у мужчин младше 55 лет не было обнаружено статистически значимого различия между гомозиготами ТТ в группе СД2 и контрольной группе ( $p=0,303$ ). Обнаружено статистически значимое увеличение

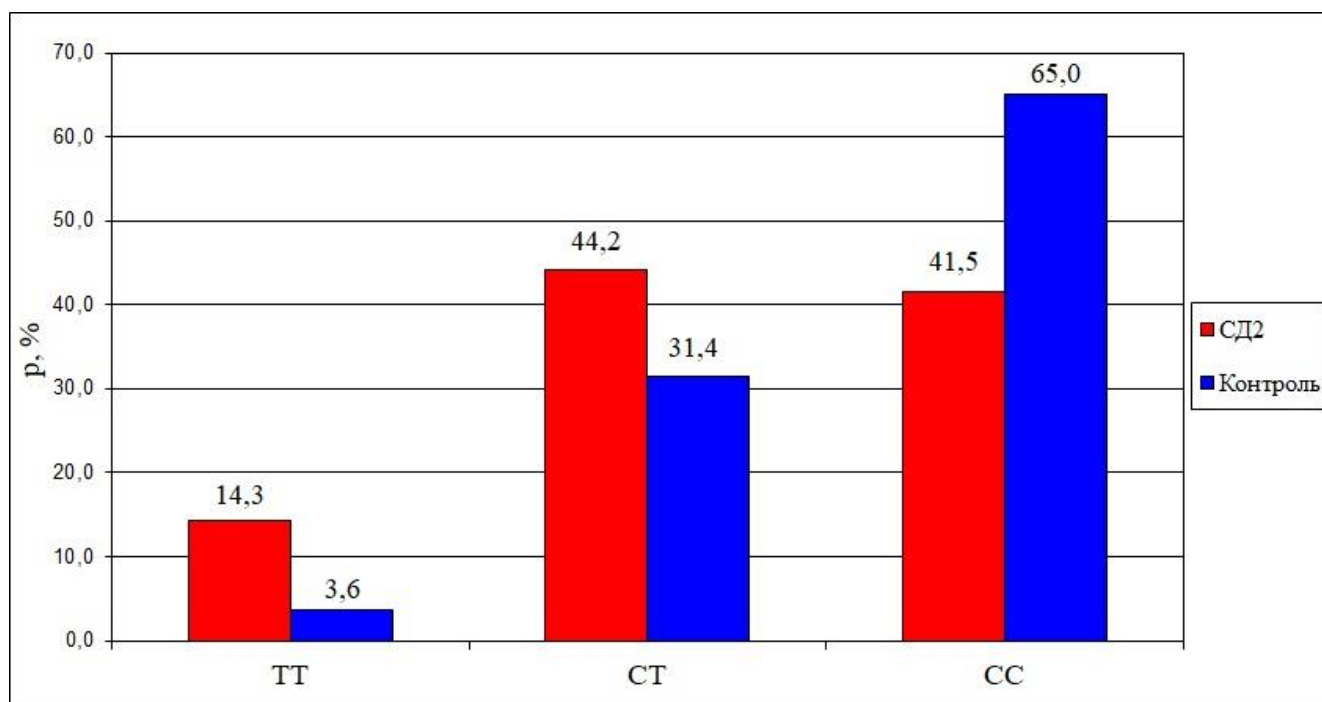
доли гетерозигот СТ в группе СД2 по сравнению с контрольной группой. Относительный риск развития СД2 у мужчин младше 55 лет носителей генотипа СТ в 2,77 раза выше (ОР 2,77; 95%ДИ 1,39—5,54;  $p=0,006$ ) по сравнению с носителями двух других генотипов изучаемой половозрастной группы. Так же было найдено статистически значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2 (ОР 0,30; 95%ДИ 0,15—0,60;  $p=0,001$ ).



Примечание: p – частота генотипа.

Рисунок 7 – Сравнение частот генотипов ВНП rs7903146 гена *TCF7L2* в группе СД2 и контрольной группе у мужчин 55 лет и старше

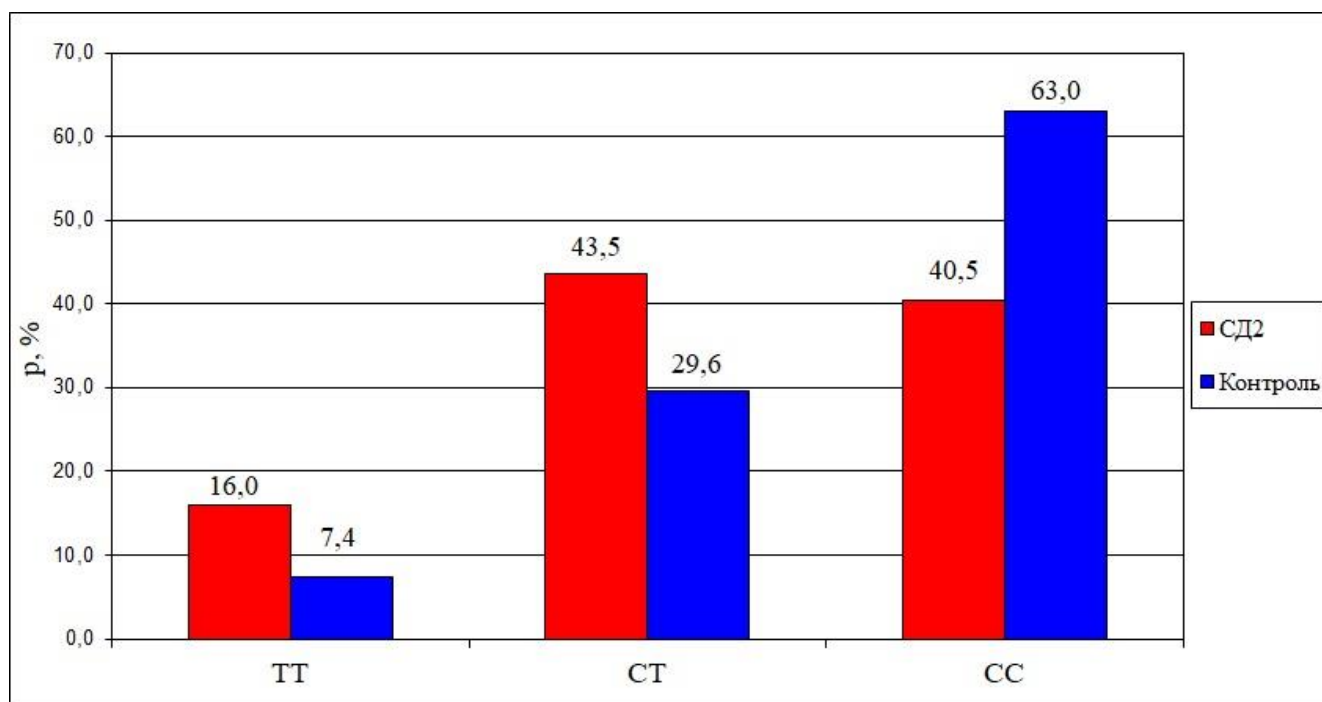
У мужчин 55 лет и старше относительный риск развития СД2 у носителей генотипа ТТ в 5,47 раза выше (ОР 5,47; 95%ДИ 1,10—27,24;  $p=0,033$ ) по сравнению с носителями двух других генотипов изучаемой половозрастной группы. Не было обнаружено статистически значимого различия между гетерозиготами СТ среди мужчин данного возраста в группе СД2 и контрольной группе ( $p=0,090$ ). Было найдено статистически значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2 (ОР 0,40; 95%ДИ 0,20—0,80;  $p=0,008$ ).



Примечание: p – частота генотипа.

Рисунок 8 – Сравнение частот генотипов ВПП rs7903146 гена *TCF7L2* в группе СД2 и контрольной группе у женщин младше 55 лет

У женщин младше 55 лет было обнаружено статистически значимое увеличение доли гомозигот ТТ и гетерозигот СТ в группе СД2 по сравнению с контрольной группой. Относительный риск развития СД2 у женщин младше 55 лет носителей генотипа ТТ в 4,4 раза выше (ОР 4,40; 95%ДИ 1,81—10,56;  $p=0,001$ ) по сравнению с носителями двух других генотипов изучаемой популяционной группы. Относительный риск развития СД2 у женщин младше 55 лет носителей генотипа СТ в 1,73 раза выше (ОР 1,73; 95%ДИ 1,11—2,68;  $p=0,018$ ) по сравнению с контрольной группой. Так же было найдено статистически значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2 (ОР 0,38; 95%ДИ 0,25—0,60;  $p<0,001$ ).



Примечание: p – частота генотипа.

Рисунок 9 – Сравнение частот генотипов ВВП rs7903146 гена *TCF7L2* в группе СД2 и контрольной группе у женщин 55 лет и старше

У женщин 55 лет и старше относительный риск развития СД2 у носителей генотипа ТТ в 2,37 раза выше (ОР 2,37; 95%ДИ 1,13—5,0;  $p=0,027$ ) по сравнению с носителями двух других генотипов изучаемой популяционной группы. Относительный риск развития СД2 у женщин 55 лет и старше носителей генотипа СТ в 1,83 раза выше (ОР 1,83, 95%ДИ 1,13—2,94;  $p=0,016$ ) по сравнению с носителями других генотипов в изучаемой подгруппе. Так же было найдено статистически значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2 (ОР 0,40; 95%ДИ 0,25—0,64;  $p<0,001$ ).

Таким образом, возможно предположить, что гомозиготный генотип СС является условно протективным в отношении СД2 независимо от пола и возраста. Гомозиготный генотип ТТ ассоциирован с высоким риском СД2 у женщин любых возрастных групп и у мужчин 55 лет и старше, а гетерозиготный генотип СТ коррелирует с риском СД2 у всех женщин и у мужчин младше 55 лет.

Для оценки риска развития СД2 в течение 10 лет Мустафиной С. В. с соавторами была разработана шкала риска с использованием пороговых значений

факторов риска, отдельно для мужчин и женщин. У мужчин в конечный вариант модели риска СД2 в качестве его предикторов включены такие факторы риска, как глюкоза (Cut-off) –  $\geq 6,0$  ммоль/л, ИМТ (Cut-off) –  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup>, ХС-ЛПВП (Cut-off) –  $\geq 0,9$  ммоль/л, ТГ (Cut-off) –  $\geq 1,4$  ммоль/л, АГ1 –  $\geq 150/90$  мм рт.ст. У женщин в окончательную модель риска развития СД2 вошли предикторы, отличные от мужчин: ОТ (Cut-off)  $\geq 95$  см, глюкоза (Cut-off)  $\geq 5,7$  ммоль/л, ТГ (Cut-off)  $\geq 1,5$  ммоль/л, АГ1  $\geq 135/90$  мм рт.ст., ИМТ (Cut-off)  $\geq 32$  кг/м<sup>2</sup> [15].

Мы провели свой мультивариантный логистический регрессионный анализ, включающий, помимо предложенных переменных, генотипы ВНП rs7903146 гена *TCF7L2*; Таблица 6.

Таблица 6 – Регрессионная модель прогноза развития СД2 в течение 10 лет с включением в шкалу риска Мустафиной С. В. генотипов ВНП rs7903146 гена *TCF7L2*

Предиктор СД2	p	ОР	95%ДИ
Мужчины			
<i>TCF7L2</i> (ТТ)	<0,001	28,82	4,67—177,69
<i>TCF7L2</i> (СТ)	0,002	3,92	1,66—9,25
ИМТ $\geq 27$ кг/м <sup>2</sup>	<0,001	5,86	2,51—13,71
Женщины			
<i>TCF7L2</i> (ТТ)	<0,001	8,46	3,10—23,13
<i>TCF7L2</i> (СТ)	0,008	2,10	1,20—3,53
ОТ $\geq 95$ см	<0,001	8,10	4,67—14,05
АГ $\geq 135/90$ мм. рт.ст.	0,001	2,52	1,47—4,32
ГПН $\geq 5,7$ ммоль/л	<0,001	17,86	9,63—33,13
Примечание: p – значимость, ОР – относительный риск, 95%ДИ – 95% доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, АГ – артериальная гипертензия, ГПН – глюкоза в плазме натощак.			

При включении в модель ВВП rs7903146 гена *TCF7L2* сохранил свое прогностическое значение ИМТ у мужчин ( $p < 0,001$ ), а у женщин ОТ ( $p < 0,001$ ), АГ ( $p = 0,001$ ) и уровень глюкозы ( $p < 0,001$ ). Генотипы ТТ и СТ сохранили свою прогностическую значимость, как у мужчин, так и у женщин, причем добавление генотипов в модель улучшило точность прогноза; Рисунок 10.

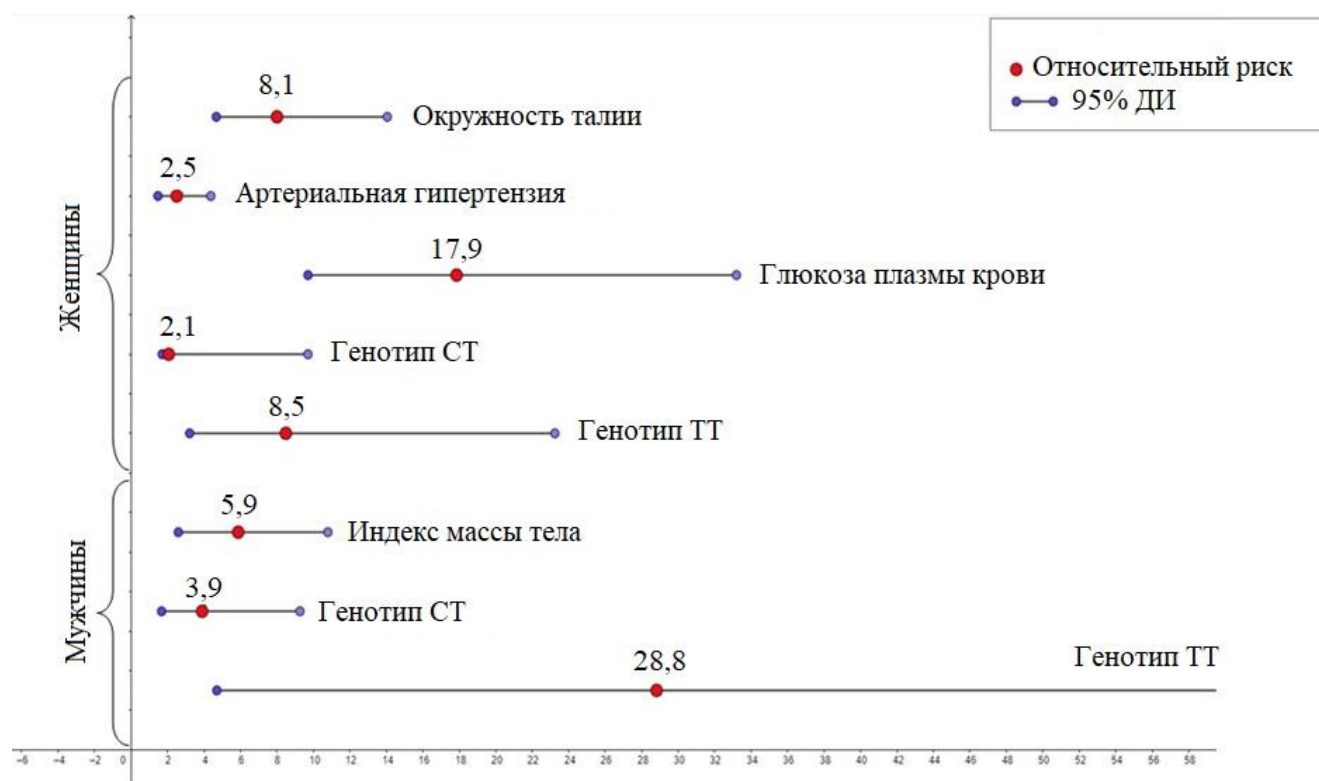


Рисунок 10 – Регрессионная модель прогноза развития СД2 в течение 10 лет с включением в шкалу риска Мустафиной С. В. генотипов ВВП rs7903146 гена *TCF7L2*

Кроме модели, основанной на переменных с отрезными точками (Мустафиной С. В.) использован другой подход с минимумом категориальных (качественных) переменных: АГ, семейная история СД2 и генотипы rs7903146 гена *TCF7L2*. При унивариантном анализе риска развития СД2 в течение 10 лет наблюдения в зависимости от наличия АГ при скрининге оказалось, что у мужчин ОР 4,75 (95%ДИ 2,81–8,00;  $p < 0,001$ ), у женщин ОР 6,08 (95%ДИ 4,18–8,85;  $p < 0,001$ ). Отягощенный семейный анамнез по сахарному диабету у женщин повышает ОР развития СД2 в 2,01 раза (95%ДИ 1,34–3,26;  $p = 0,001$ ). У мужчин,

при аналогичной тенденции, различия не достигают уровня статистической значимости. Все остальные переменные, включенные в анализ, количественные: возраст, ГПН, САД, ДАД, частота сердечных сокращений, ОТ и ОБ, соотношение ОТ/ОБ, ОХ, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ТГ, ГГТП, ИМТ, ИА. С помощью методов факторного и корреляционного анализа определили ассоциацию каждого из показателей с вероятностью развития СД2 в течение 10 лет с момента осмотра, отдельно у мужчин и женщин; Таблица 7.

Таблица 7 – Коэффициенты парной корреляции между переменными у мужчин и женщин

Мужчины	СД2	ГПН	ИМТ	ОТ	ОТ/ОБ	ТГ
СД2	1					
ГПН	0,617	1				
ИМТ	0,541	0,478	1			
ОТ	0,534	0,452	0,904	1		
ОТ/ОБ	0,492	0,402	0,732	0,866	1	
ТГ	0,427	0,398	0,515	0,508	0,453	1
Женщины	СД2	ГПН	ИМТ	ОТ	ОТ/ОБ	ТГ
СД2	1					
ГПН	0,602	1				
ИМТ	0,541	0,390	1			
ОТ	0,589	0,418	0,922	1		
ОТ/ОБ	0,496	0,412	0,578	0,760	1	
ТГ	0,449	0,393	0,416	0,455	0,459	1
Примечание: СД2 – сахарный диабет 2 типа, ГПН – глюкоза в плазме натощак, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОТ/ОБ – соотношение талии к бедрам, ТГ – триглицериды.						

Как следует из таблицы 7, имеется хорошая корреляция независимых переменных с зависимой переменной СД2. Статистическая значимость всех

корреляций  $<0,001$ . Однако задача по построению модели усложняется значительной корреляцией независимых переменных между собой. Из всех показателей отобрали 3 следующих показателя для мужчин: ГПН, ИМТ, генотип rs7903146 гена *TCF7L2* (процент правильных предсказаний – 88,0) и 6 показателей для женщин: ГПН, возраст, АГ, генотипы rs7903146, ТГ, ОТ (процент правильных предсказаний – 85,1); Таблица 8.

Таблица 8 – Модели прогноза развития СД2 в течение 10 лет наблюдения у мужчин и женщин г. Новосибирска

Фактор риска	$\beta$ - Коэффициент	$\chi^2$ Вальда	p	ОР	95%ДИ
Мужчины					
ГПН, ммоль/л	2,925	43,888	$<0,001$	18,64	7,84—44,28
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,272	25,504	$<0,001$	1,31	1,18—1,46
Генотип ТТ	2,462	11,167	0,001	11,73	2,77—49,73
Генотип СТ	1,100	8,255	0,004	3,00	1,49—6,36
Константа	-24,576	76,415	$<0,001$		
Женщины					
ГПН, ммоль/л	2,899	79,964	$<0,001$	18,16	9,89—36,19
ОТ, см	0,089	57,264	$<0,001$	1,09	1,07—4,19
Генотип ТТ	1,808	14,494	$<0,001$	6,10	2,40—15,47
Наличие АГ	0,954	10,769	0,001	2,60	2,07—11,82
Возраст, лет	-0,059	10,293	0,001	0,94	0,53—3,12
ТГ, ммоль/л	0,007	7,310	0,007	1,01	1,03—3,64
Генотип СТ	0,491	3,411	0,049	1,63	1,01—2,75
Константа	-22,874	106,536	$<0,001$		

Примечание:  $\beta$ -Коэффициент – коэффициент регрессии для стандартизированных данных;  $\chi^2$  Вальда – критерий хи-квадрат Вальда, оценка значимости коэффициентов в регрессионной модели; p – значимость; ОР – относительный риск; 95%ДИ – 95% доверительный интервал; ГПН – глюкоза в плазме натощак; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; АГ – артериальная гипертензия; ТГ – триглицериды.

Была выявлена ассоциация между ВНП rs7903146 гена *TCF7L2* и риском СД2 в европейской популяции, которая затем была воспроизведена в популяциях Восточной Азии, включая китайцев и японцев [90,98]. Аллель риска Т rs7903146 был ассоциирован с СД2 в трех этнических группах: у европеоидов (отношение шансов (ОШ) 1,573; 95%ДИ 1,100—2,250;  $p=0,0131$ ), афроамериканцев (ОШ 2,011; 95%ДИ 1,265—3,196;  $p=0,003$ ) и латиноамериканцев (ОШ 1,897; 95%ДИ 1,204—2,989;  $p=0,006$ ) [56]. В 2006 году впервые была показана ассоциация аллеля Т ВНП rs7903146 гена *TCF7L2* с высоким риском развития СД2 (ОШ 2,41) у исландских субъектов, а позже у французов [91]. Аналогичный результат получен методом «случай-контроль» в датской и американской когорте [90]. Такие же результаты были продемонстрированы в отношении японского, афроамериканского, афро-карибского, африканского, суданского населения и жителей Бразилии [35,103]. В исследовании населения Таиланда обнаружили значительную ассоциацию аллеля Т ВНП rs7903146 с высоким риском СД2. В отличие от популяций с европейскими и африканскими предками, аллель риска Т rs7903146 был редким в таиской когорте с частотой минорного аллеля 0,08 [174]. Другое исследование среди таиского населения ВНП rs290487 гена *TCF7L2* был ассоциирован с высоким риском развития СД2 и его сосудистыми осложнениями [182]. Исследование иранской популяции продемонстрировало ассоциацию между ВНП rs7903146 гена *TCF7L2* и СД2 [233]. Однако в Китае не обнаружили ассоциации между rs7903146 и СД2 в азиатской популяции [67]. В Новосибирской области в исследовании «случай-контроль» показали ассоциацию rs7903146 с СД2 [1]. Она также подтверждена результатами одномоментного исследования европеоидов Западной Сибири [18].

Наше проспективное исследование подтвердило ассоциацию ВНП rs7903146 гена *TCF7L2* с возникновением СД2 у жителей Новосибирска. Разработанные модели рискометров с включением данного ВНП обладают хорошей точностью прогноза, которая превышает точность, достигнутую в финском исследовании [134]. Однако финские авторы пришли к выводу, что

включение в модель генетических маркеров дает незначительное увеличение точности прогноза, поэтому они не включили их в окончательную модель. Пока точность прогноза остается главным ориентиром при создании рискометров. При этом мало внимания обращается на изменчивость (как в течение суток, так и лет) многих показателей, входящих в модель. Повышение АД и ИМТ часто происходит в течение многих лет, а это означает, что в группу высокого риска данные индивидуумы попадут, когда неблагоприятный фон для развития СД2 уже сформировался, тогда как использование молекулярно-генетических маркеров, которые не меняются в течение жизни позволит получить оценки прогноза развития СД2 заблаговременно. Это неоспоримое преимущество молекулярно-генетических маркеров пока еще не учитывается в должной мере. По результатам нашего исследования можно сказать, что ВВП rs7903146 гена *TCF7L2* безусловно участвует в определении фенотипических и биохимических особенностей человека и ассоциирован с риском развития СД2.

### 3.1.2. rs13266634 гена *SLC30A8* и его ассоциация с СД2

Частоты генотипов ВВП rs13266634 гена *SLC30A8* в контрольной группе находятся в равновесии Харди-Вайнберга; Таблица 9.

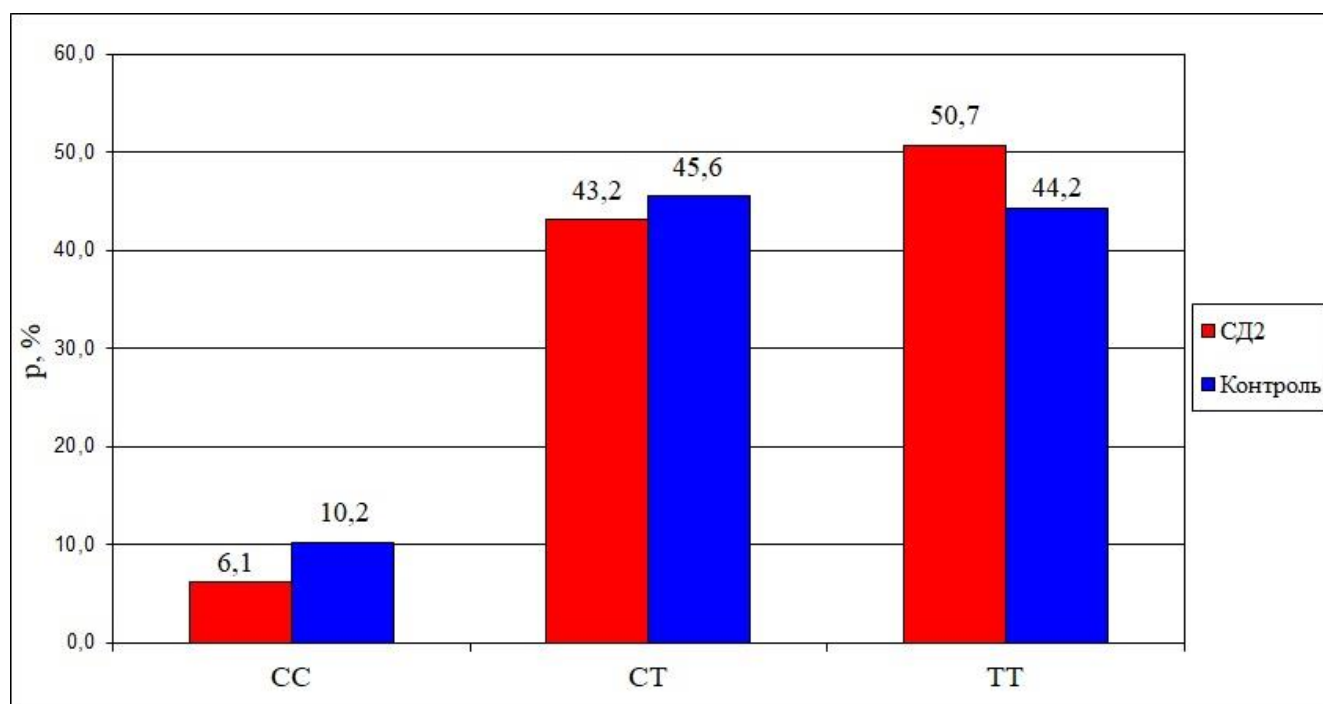
Таблица 9 – Частоты генотипов и аллелей ВВП rs13266634 гена *SLC30A8* в группе СД2 и контрольной группе

Генотип	Группа СД2		Контрольная группа	
	n	p, %	n	p, %
СС	27	6,1	54	10,2
СТ	191	43,2	242	45,6
ТТ	224	50,7	235	44,2
Всего	442	100,0	831	100,0
Соответствие ХВ			$\chi^2=0,52$	

Продолжение таблицы 9

Примечание:  $p$  – частота генотипа,  $n$  – число индивидов,  $\chi^2$  – хи-квадрат, вероятность соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга (соответствие ХВ).

При сравнении группы СД2 и контрольной группы по частотам генотипов ВНП rs13266634 гена *SLC30A8* были найдены статистически значимые различия ( $p=0,027$ ); Рисунок 11.



Примечание:  $p$  – частота генотипа.

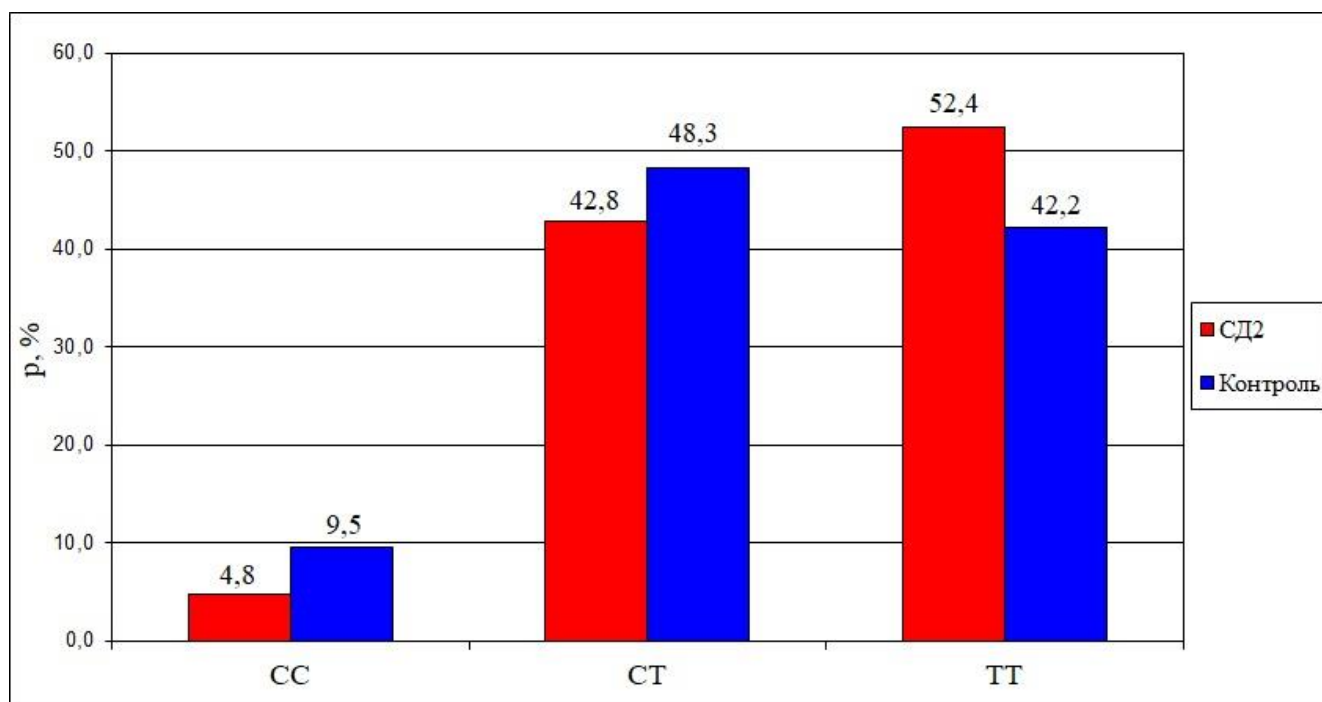
Рисунок 11 – Сравнение частот генотипов ВНП rs13266634 гена *SLC30A8* в группе СД2 и контрольной группе

В результате данной работы не было обнаружено достоверных различий доли гомозигот ТТ и гетерозигот СТ в группе СД2 по сравнению с контрольной группой ( $p=0,053$  и  $p=0,476$  соответственно). Было найдено статистически значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2 (ОР 0,58; 95%ДИ 0,36–0,93;  $p=0,026$ ). Таким образом, можно предположить, что гомозиготный генотип СС является условно протективным в отношении СД2.

Частоты генотипов ВНП rs13266634 гена *SLC30A8* в контрольной группе, разделенной по полу, находятся в равновесии Харди-Вайнберга; Таблица 10. При сравнении групп, разделенных по полу, по частотам генотипов ВНП rs13266634 гена *SLC30A8* статистически значимые различия были найдены только у женщин ( $p=0,007$ ); Рисунок 12.

Таблица 10 – Частоты генотипов ВНП rs13266634 гена *SLC30A8* в группе СД2 и контрольной группе разделенных по полу

Генотип	СД2		Контроль	
	Мужчины			
	n	p, %	n	p, %
СС	12	9,1	20	11,6
СТ	58	44,3	69	39,9
ТТ	61	46,6	84	48,5
Всего	131	100,0	173	100,0
$p=0,666$			$\chi^2=0,99$	
Женщины				
	n	p, %	n	p, %
СС	15	4,8	34	9,5
СТ	133	42,8	173	48,3
ТТ	163	52,4	151	42,2
Всего	311	100,0	358	100,0
$p=0,007$			$\chi^2=2,41$	
Примечание: p – частота генотипа, n – число индивидов, $\chi^2$ – хи-квадрат, вероятность соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга.				



Примечание: р – частота генотипа.

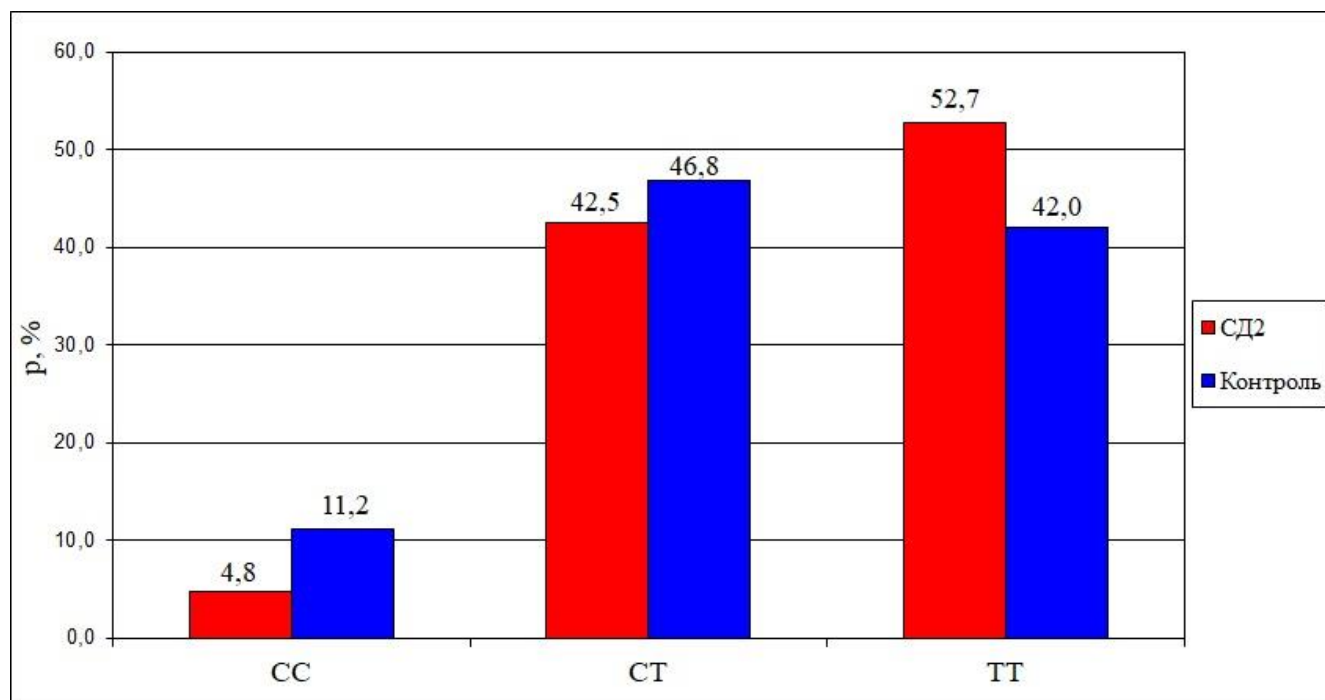
Рисунок 12 – Сравнение частот генотипов rs13266634 гена *SLC30A8* в группе СД2 и контрольной группе у женщин

Не было обнаружено достоверных различий доли гетерозигот СТ в группе СД2 по сравнению с контрольной группой у женщин ( $p=0,162$ ), однако было найдено статистически значимое увеличение доли гомозигот ТТ в группе СД2 по сравнению с контрольной группой. Относительный риск развития СД2 у женщин-носителей генотипа ТТ в 1,51 раза выше (ОР 1,51; 95%ДИ 1,11—2,05;  $p=0,008$ ) по сравнению с женщинами-носителями двух других генотипов. Так же было найдено статистически значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2 (ОР 0,48; 95%ДИ 0,26—0,90;  $p=0,025$ ). Таким образом, можно сказать, что для женщин гетерозиготный генотип ТТ является генотипом риска СД2, а гомозиготный генотип СС – условно протективным в отношении данного заболевания.

При сравнении групп СД2 и контрольной группы, по частотам генотипов ВВП rs13266634 гена *SLC30A8*, разделенных по возрасту, не было найдено статистически значимых различий ( $p>0,05$  в обеих группах). Однако, при разделении групп по полу и возрасту были найдены статистически значимые различия у женщин 55 лет и старше ( $p=0,032$ ); Таблица 11, Рисунок 13.

Таблица 11 – Частоты генотипов и аллелей ВПП rs13266634 гена *SLC30A8* в группе СД2 и контрольной группе у женщин 55 лет и старше

Генотип	СД2		Контроль	
	n	p, %	n	p, %
СС	8	4,8	21	11,2
СТ	71	42,5	88	46,8
ТТ	88	52,7	79	42,0
Всего:	167	100,0	188	100,0
Соответствие ХВ			$\chi^2=0,226$	
Примечание: Примечание: p – частота генотипа, n – число индивидов, $\chi^2$ – хи-квадрат, вероятность соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга (соответствие ХВ).				



Примечание: p – частота генотипа.

Рисунок 13 – Сравнение частот генотипов ВПП rs13266634 гена *SLC30A8* в группе СД2 и контрольной группе у женщин 55 лет и старше

В результате данной работы не было обнаружено достоверных различий доли гомозигот ТТ и гетерозигот СТ в группе СД2 по сравнению с контрольной группой у женщин 55 лет и старше ( $p=0,055$  и  $p=0,455$  соответственно). Однако было найдено статистически значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2 женщин 55 лет и старше – ОР 0,40 (95%ДИ 0,17—0,93;  $p=0,033$ ).

Таким образом, можно сказать, что для женщин 55 лет и старше гомозиготный генотип СС является условно протективным в отношении СД2, а относительно генотипа ТТ различия хоть и статистически незначимы, но близки к пороговым.

При проведении мультивариантного логистического регрессионного анализа, включающего генотипы ВНП rs13266634 гена *SLC30A8* в модель шкалы риска развития СД2 Мустафиной С. В., сохранили свое прогностическое значение у мужчин ИМТ ( $p<0,001$ ), у женщин – концентрация глюкозы в крови ( $p<0,001$ ), ИМТ( $p=0,014$ ), ОТ ( $p<0,001$ ), АГ ( $p=0,001$ ), генотип СС сохранили свою прогностическую значимость у женщин ( $p=0,029$ ); Таблица 12, Рисунок 14.

Таблица 12 – Регрессионная модель прогноза развития СД2 у женщин в течение 10 лет с включением в шкалу риска Мустафиной С. В. генотипов ВНП rs13266634 гена *SLC30A8*

Пороговые значения факторов риска	p	ОР	95%ДИ
<i>SLC30A8</i> (СС)	0,029	0,35	0,14—0,90
ГПН $\geq 5,7$ ммоль/л	$<0,001$	19,46	11,45—33,06
ИМТ $\geq 32$ кг/м <sup>2</sup>	0,014	2,18	1,17—4,04
ОТ $\geq 95$ см	$<0,001$	5,14	2,81—9,41
АГ $\geq 135/90$ мм. рт.ст.	0,036	1,63	1,03—2,58

Примечание: p – значимость, ОР – относительный риск, 95%ДИ – 95% доверительный интервал, ГПН – глюкоза в плазме натощак, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, АГ – артериальная гипертензия.

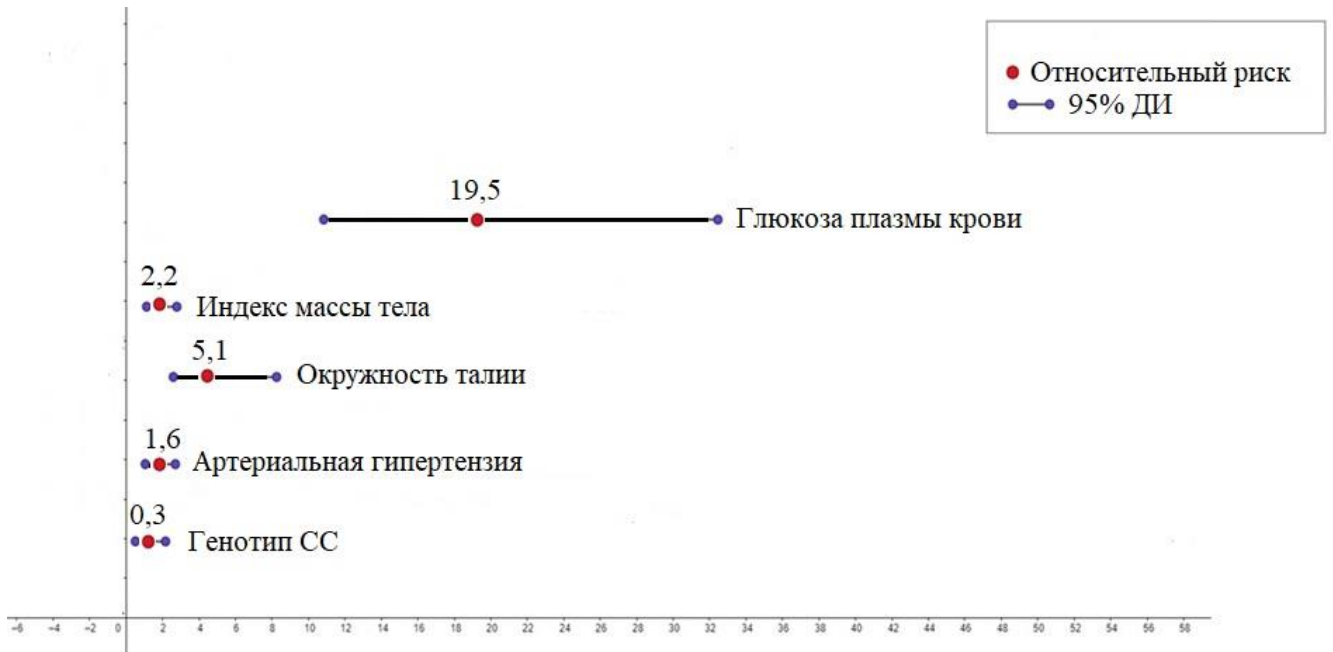


Рисунок 14 – Регрессионная модель прогноза развития СД2 у женщин в течение 10 лет с включением в шкалу риска Мустафиной С. В. генотипов ВВП rs13266634 гена *SLC30A8*

При создании модели с помощью мультивариантной логистической регрессии, где зависимой переменной являлось наличие или отсутствие СД2, а в качестве предикторов были включены уровни ГПН, ОХ, ТГ и ГГТП, ИМТ, ИА, ОТ, ОБ, САД и генотипы ВВП rs13266634 гена *SLC30A8*, большинство независимых переменных оказались значимыми по критерию Вальда, или показали значения близкие к пороговым; Таблица 13.

Таблица 13 – Модели прогноза развития СД2 в течение 10 лет наблюдения у мужчин и женщин г. Новосибирска

Фактор риска	$\beta$ - Коэффициент	$\chi^2$ Вальда	p	ОР	95%ДИ
Мужчины					
ГПН, ммоль/л	3,193	46,857	<0,001	24,354	9,762—60,754
ГГТП, ммоль/л	0,018	5,540	0,019	1,018	1,003—1,033
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,209	5,739	<0,017	1,232	1,039—1,462

Продолжение таблицы 13

Фактор риска	$\beta$ - Коэффициент	$\chi^2$ Вальда	p	ОР	95%ДИ
Генотип СС rs13266634	-1,493	3,994	0,046	0,225	0,052—0,972
Константа	-23,651	28,985	<0,001	<0,001	
<b>Женщины</b>					
ГПН, ммоль/л	3,021	85,016	<0,001	20,515	10,794—38,993
ГГТП, ммоль/л	0,016	6,409	0,011	1,016	1,004—1,028
ОТ, см	0,100	18,261	<0,001	1,105	1,055—1,157
ИМТ	1,082	3,991	0,046	2,951	1,021—8,534
Генотип СТ rs13266634	-0,488	3,675	0,055	0,614	0,373—1,011
Константа	-29,101	75,036	<0,001	<0,001	
Примечание: $\beta$ -Коэффициент – коэффициент регрессии для стандартизированных данных; $\chi^2$ Вальда – критерий хи-квадрат Вальда, оценка значимости коэффициентов в регрессионной модели; p – значимость; ОР – относительный риск; 95%ДИ – 95% доверительный интервал; ГПН – глюкоза в плазме натощак; ГГТП – гамма-глутамилтраспептидаза; ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела.					

Данные об ассоциации ВВП rs13266634 гена *SLC30A8* с СД2 противоречивы. Это может быть обусловлено расовыми, этническими, региональными различиями изучаемых популяций, разными подходами к формированию выборок и их анализу. Множество метаанализов демонстрируют, что rs13266634 может быть важным генетическим фактором риска СД2 среди азиатских и европейских, но не африканских популяций [51,70].

В рамках исследования населения Таиланда выяснилось, что ВВП rs13266634 гена *SLC30A8* незначительно ассоциирован с риском развития СД2

[174]. В исследовании мексиканских американцев не было обнаружено статистически значимых результатов относительно генотипа СТ ВВП rs13266634 и риском СД2 [66]. Изучение ассоциации данного ВВП с СД2 в Индии подтвердило ассоциацию ВВП rs13266634 гена *SLC30A8* с предрасположенностью к СД2 [197]. В исследовании «случай-контроль», включающем только этнических казахов вариант rs13266634 гена *SLC30A8* был ассоциирован с СД2. Было показано, что аллель Т rs13266634 в *SLC30A8* обладает протективным эффектом относительно СД2 в казахской когорте [205]. У населения Северо-Восточной Индии была установлена значимая ассоциация генотипа ТТ с СД2 по сравнению с двумя другими генотипами после поправки на возраст, пол и ИМТ [197]. Аналогичные данные были опубликованы относительно бангладешцев [24]. Между вариантом rs13266634 гена *SLC30A8* и СД2 среди иранской популяции выявлена статистически значимая ассоциация. При оценке генотипа анализ данных показал, что генотип ТТ играет роль в риске развития СД2. Субъекты с генотипом ТТ имели более низкий риск развития сахарного диабета по сравнению с лицами-носителями генотипов СС и СТ [209]. Аналогичные результаты среди иранского населения были получены в Тегеране [233]. В другом исследовании населения юго-востока Ирана генотип СС варианта rs13266634 демонстрировал протективный эффект в отношении СД2, что согласуется с нашими результатами [196]. В большом метаанализе, объединяющем исследования ассоциации между вариантом rs13266634 и СД2 среди китайского населения, аллель С напротив, был ассоциирован с высоким риском развития СД2 и с нарушениями регуляции глюкозы [68,237]. В российском исследовании, где сравнивались 862 пациента с диагнозом СД2 с контрольной группой, состоящей из 443 случайно выбранных пациентов, генотип ТТ ВВП rs13266634 гена *SLC30A8* продемонстрировал ассоциацию с СД2 [167].

Наше проспективное исследование подтвердило ассоциацию ВВП rs13266634 гена *SLC30A8* с риском развития СД2 у жителей Новосибирска. Таким образом, можно сказать, что ВВП rs13266634 гена *SLC30A8* безусловно вносит вклад в развитие СД2.

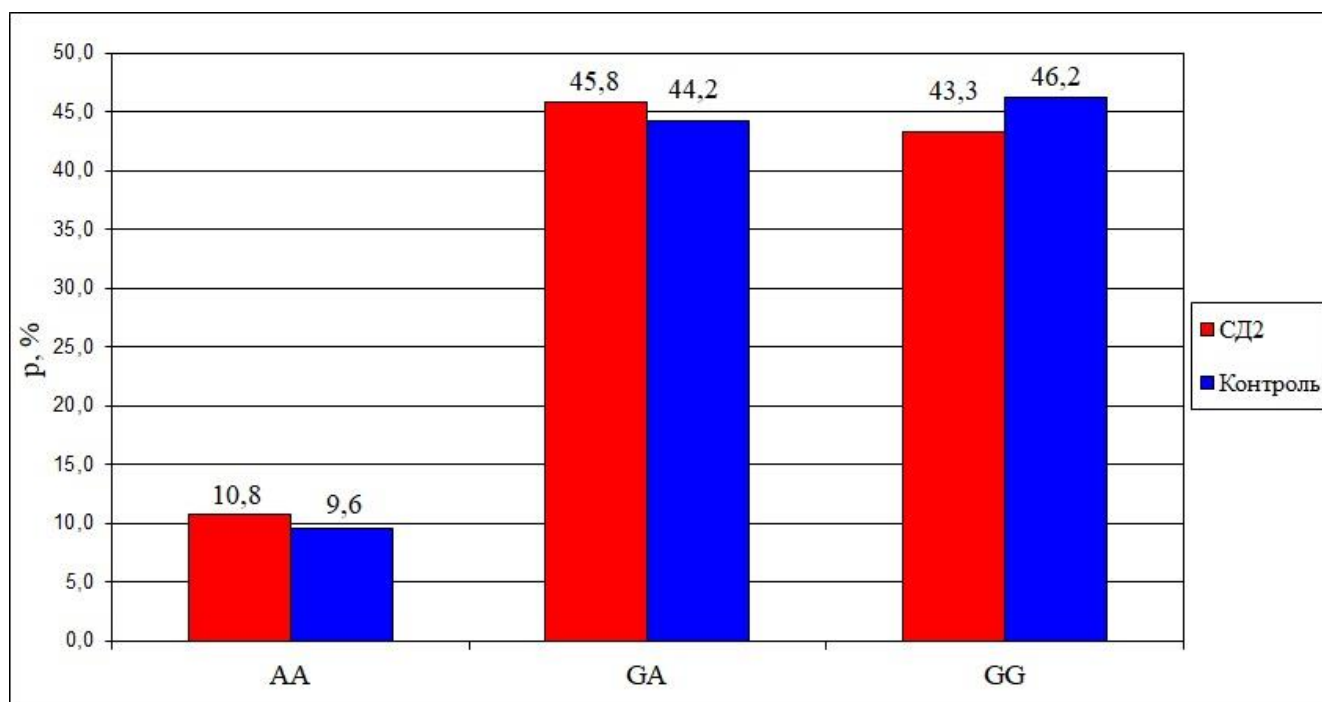
### 3.1.3. rs1799883 гена *FABP2* и его ассоциация с СД2

Частоты генотипов ВПП rs1799883 гена *FABP2* в контрольной группе находятся в равновесии Харди-Вайнберга; Таблица 14.

При сравнении группы СД2 и контрольной группы по частотам генотипов ВПП rs1799883 гена *FABP2* статистически достоверных различий найдено не было ( $p=0,616$ ), в том числе и при разделении по полу и возрасту; Рисунок 15.

Таблица 14 – Частоты генотипов и аллелей ВПП rs1799883 гена *FABP2* в группе СД2 и контрольной группе

Генотип	Группа СД2		Контрольная группа	
	п	р, %	п	р, %
AA	48	10,8	51	9,6
GA	203	45,8	235	44,2
GG	192	43,3	246	46,2
Всего	443	100,0	532	100,0
Соответствие ХВ			$\chi^2=1,24$	
Примечание: р – частота генотипа, п – число индивидов, $\chi^2$ – хи-квадрат, вероятность соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга (соответствие ХВ).				



Примечание: р – частота генотипа.

Рисунок 15 – Сравнение частот генотипов ВНП rs1799883 гена *FABP2* в группе СД2 и контрольной группе

Мы провели логистический регрессионный анализ и включили в шкалу риска Мустафиной С. В. с предложенными предикторами СД2 генотипы ВНП rs1799883 гена *FABP2* [15]. При использовании дисперсионного анализа ANOVA не удалось получить корректный результат, так как он не учитывает такую значимую ковариату, как возраст, но унивариантный GLM регрессионный анализ ВНП rs1799883 гена *FABP2* подтвердил ассоциацию между проанализированными генотипами (AA + GA, GG) и уровнем глюкозы у мужчин ( $p=0,027$ ).

Полученные данные об ассоциации ВНП rs1799883 гена *FABP2* с ГПН согласуются с данными других исследований и подтверждают предположение о важной роли этого ВНП в патогенезе СД2. Так, в казахской когорте обнаружена значимая ассоциация изучаемого ВНП с различными клиническими параметрами, ассоциированными с СД2, риском ожирения и метаболическим синдромом, аналогичные данные получены для индийского населения, однако в исследовании «случай-контроль» в Китае и Финляндии ассоциация не подтвердилась [175,205].

В Якутии показатели уровня глюкозы у гомозиготных носителей генотипа GG были достоверно ниже, чем у носителей других генотипов [19].

Данные об ассоциации ВНП rs1799883 гена *FABP2* с СД2 противоречивы [13,175]. Предыдущие исследования обнаружили значительную связь между вариантом rs1799883 гена *FABP2* и возникновением СД2 или сниженной чувствительностью к инсулину, что не согласуется с нашими результатами [176,192]. Например, в исследовании «случай-контроль» среди этнических казахов rs1799883 гена *FABP2* был ассоциирован с СД2 [205]. Это согласуется с другими исследованиями, показывающими ассоциацию между вариантом гена *FABP2*, резистентностью к инсулину и СД2, а также с метаанализом, указывающим на ассоциацию варианта rs1799883 с предрасположенностью к СД2 среди азиатов, но не европейцев [175].

В нашем исследовании этот ВНП не подтвердил свою ассоциацию с СД2 в исследуемой выборке жителей г. Новосибирска, в том числе при разделении групп по полу и возрасту. Однако установлено, что носительство аллеля А ВНП rs1799883 гена *FABP2* ассоциировано с высоким уровнем глюкозы плазмы крови у мужчин по сравнению с носителями генотипа GG, что согласуется с данными других исследований [175].

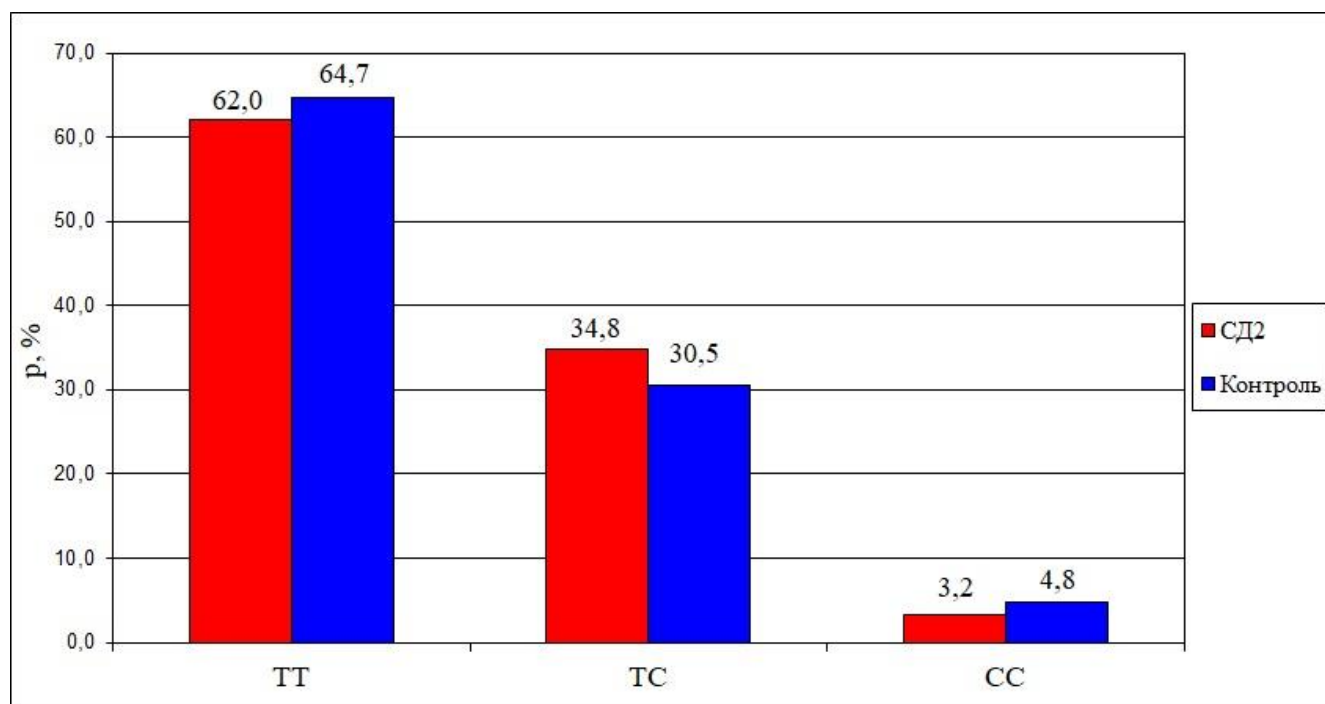
#### **3.1.4. rs17782313 гена *MC4R* и его ассоциация с СД2**

Частоты генотипов ВНП rs17782313 гена *MC4R* в контрольной группе находятся в равновесии Харди-Вайнберга; Таблица 15.

При сравнении группы СД2 и контрольной группы по частотам генотипов ВНП rs17782313 гена *MC4R* статистически значимых различий найдено не было ( $p > 0,05$ ), в том числе и при разделении по полу и возрасту; Рисунок 16 .

Таблица 15 – Частоты генотипов и аллелей ВНП rs17782313 гена *MC4R* в группе СД2 и контрольной группе

Генотип	Группа СД2		Контрольная группа	
	n	p, %	n	p, %
ТТ	273	62,0	336	64,7
ТС	153	34,8	158	30,5
СС	14	3,2	25	4,8
Всего	440	100,0	519	100,0
Соответствие ХВ			$\chi^2=1,30$	
Примечание: p – частота генотипа, n – число индивидов, $\chi^2$ – хи-квадрат, вероятность соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга (соответствие ХВ).				



Примечание: p – частота генотипа.

Рисунок 16 – Сравнение частот генотипов ВНП rs17782313 гена *MC4R* в группе СД2 и контрольной группе

Были построены однофакторные дисперсионные модели, где ВНП rs17782313 гена *MC4R* являлся детерминированной факторной переменной,

возраст – ковариатой, а в качестве зависимых переменных были последовательно тестированы ИМТ, ОХ, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ТГ и ИА. Проверка гипотезы об однородности дисперсий была проведена с помощью теста Ливиня. По результатам анализа статистически значимым оказались ИМТ ( $p=0,006$ ), ИА ( $p=0,023$ ) и ТГ ( $p=0,001$ ). ИМТ, ИА, ТГ с учетом возраста оказались достоверно ниже у носителей генотипа ТТ ВНП rs17782313 гена *MC4R* по сравнению с носителями аллеля С.

ВНП rs17782313 гена *MC4R* показал ассоциацию с СД2 в нескольких недавних исследованиях [173,216]. Обширный метаанализ, включающий 123373 человека, подтвердил независимую от ИМТ ассоциацию ВНП rs17782313 вблизи гена *MC4R* с риском СД2 в исследуемой популяции, состоящей из европейцев и азиатов [223]. На основании другого метаанализа было установлено, что rs17782313 ассоциирован с высоким риском развития СД2 и АГ [242]. В еще одном крупном метаанализе продемонстрирована ассоциация изучаемого варианта гена *MC4R* с инсулинорезистентностью и СД2 даже после поправки на ИМТ [240]. В ряде исследований было показано, что аллель С варианта rs17782313 гена *MC4R* ассоциирован с более высоким риском СД2 именно у женщин [149,216].

В нашем исследовании ВНП rs17782313 вблизи гена *MC4R* не подтвердил свою ассоциацию с СД2 в исследуемой выборке жителей г. Новосибирска, в том числе при разделении групп по полу и возрасту. Однако была найдена ассоциация rs17782313 с ИМТ, что соответствует вышеупомянутым литературным данным.

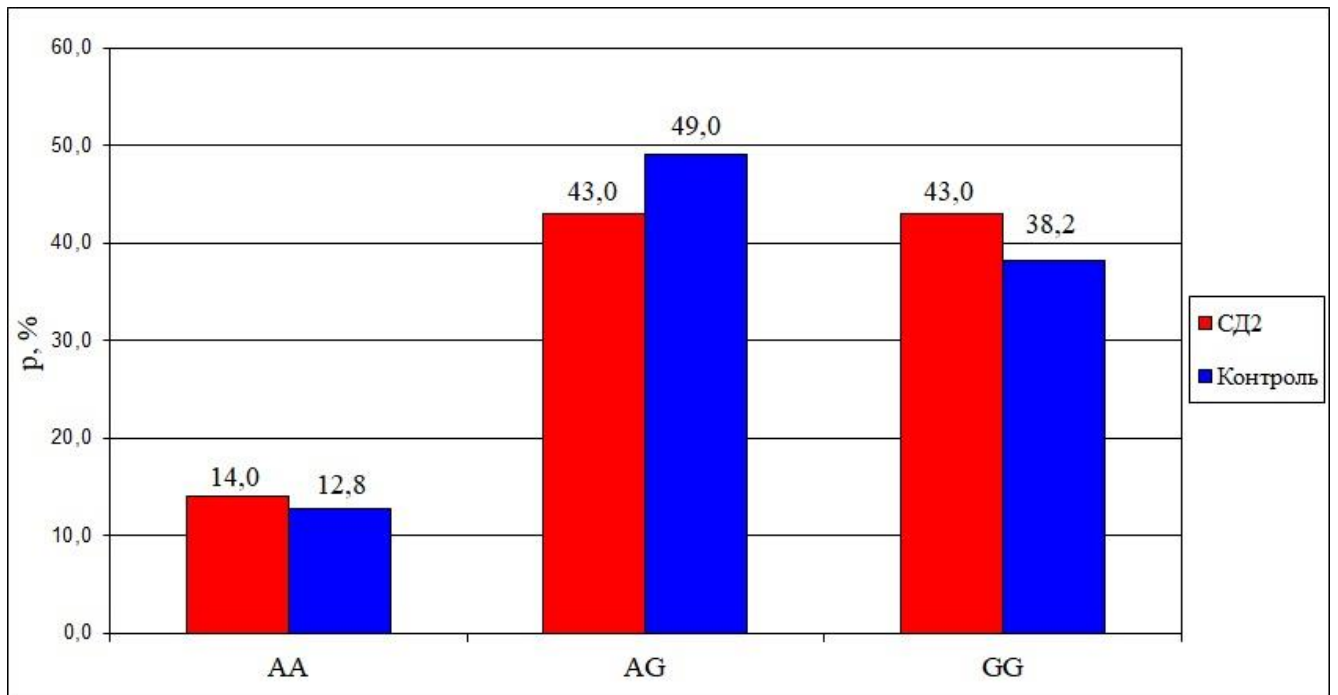
### **3.1.5. rs6773957 гена *ADIPOQ* и его ассоциация с СД2**

Частоты генотипов ВНП rs6773957 гена *ADIPOQ* в контрольной группе находятся в равновесии Харди-Вайнберга; Таблица 16.

При сравнении группы СД2 и контрольной группы по частотам генотипов ВПП rs6773957 гена *ADIPOQ* статистически достоверных различий найдено не было ( $p > 0,05$ ), в том числе и при разделении по полу и возрасту; Рисунок 17.

Таблица 16 – Частоты генотипов и аллелей ВПП rs6773957 гена *ADIPOQ* в группе СД2 и контрольной группе

Генотип	Группа СД2		Контрольная группа	
	n	p, %	n	p, %
AA	62	14,0	68	12,8
AG	190	43,0	261	49,0
GG	190	43,0	203	38,2
Всего	442	100,0	532	100,0
Соответствие ХВ			$\chi^2=1,26$	
Примечание: p – частота генотипа, n – число индивидов, $\chi^2$ – хи-квадрат, вероятность соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга (соответствие ХВ).				



Примечание: p – частота генотипа.

Рисунок 17 – Сравнение частот генотипов ВПП rs6773957 гена *ADIPOQ* в группе СД2 и контрольной группе

Ассоциация ВНП rs6773957 гена *ADIPOQ* с СД2 изучена плохо, считается, что адипонектин HMW (high molecular weight – высокомолекулярная изоформа) – основная активная форма адипонектина в периферических тканях, больше ассоциирован с риском развития СД2 [88,104]. Ассоциация изучаемого ВНП гена *ADIPOQ* с СД2 подтверждена для японской, индийской популяций, относительно населения Китая данные противоречивы [88,179]. Исследования в Италии показали, что rs6773957 ассоциирован с адипонектином HMW и частично с факторами, ассоциированными с резистентностью к инсулину [153]. По итогам проспективного финского исследования, ВНП rs6773957 гена *ADIPOQ* не был ассоциирован с риском развития СД2 за 6 лет наблюдения, однако аллель G был ассоциирован с более высокой начальной массой тела [204].

В новосибирской популяции ранее показана ассоциация rs6773957 гена *ADIPOQ* с АГ у женщин, которая существенно зависела от массы тела [11]. В изучаемой когорте у мужчин-носителей генотипа AG в тесте Манна–Уитни ниже уровень глюкозы ( $p=0,004$ ) по сравнению с носителями двух других генотипов, а при генотипе AA больше частота сердечных сокращений ( $p=0,014$ ). В нашем исследовании rs6773957 не подтвердил свою ассоциацию с СД2 в выборке жителей г. Новосибирска, в том числе при разделении групп по полу и возрасту.

### 3.1.6. rs2237892 гена *KCNQ1* и его ассоциация с СД2

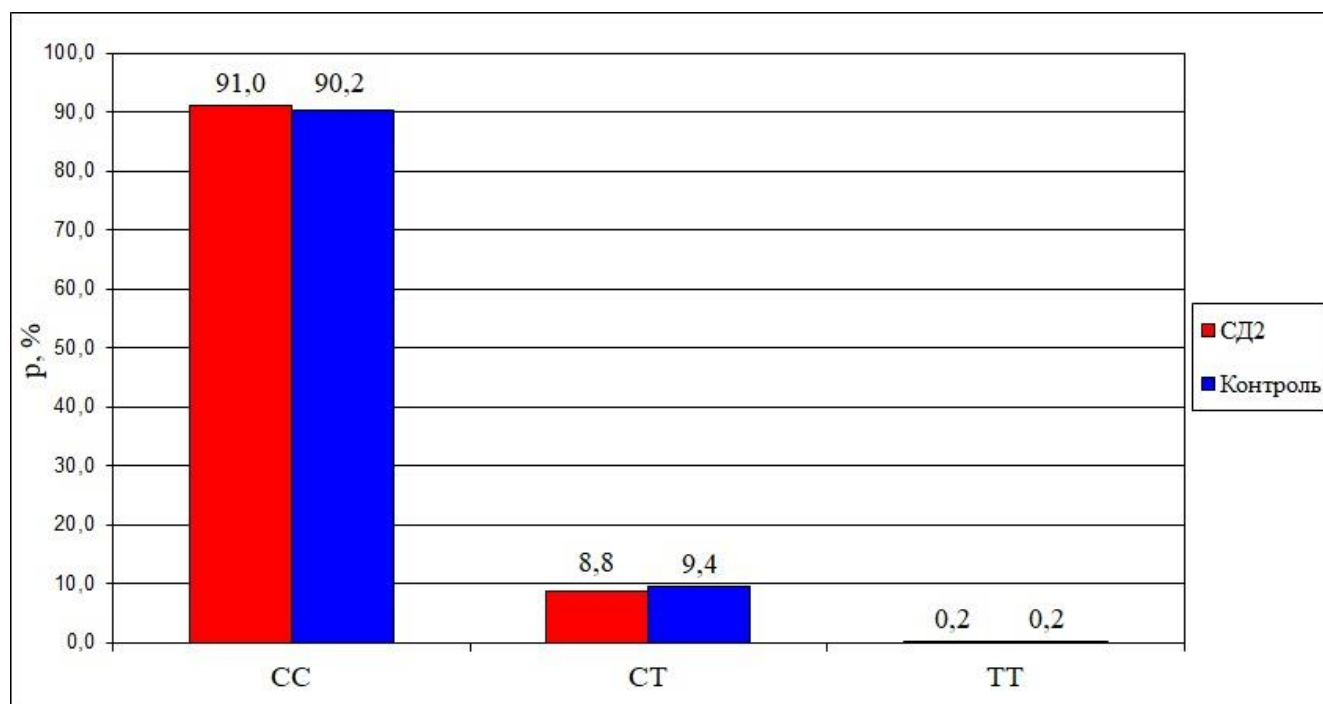
Частоты генотипов ВНП rs2237892 гена *KCNQ1* в контрольной группе находятся в равновесии Харди-Вайнберга; Таблица 17.

При сравнении группы СД2 и контрольной группы по частотам генотипов ВНП rs2237892 гена *KCNQ1* статистически достоверных различий найдено не было ( $p>0,05$ ), в том числе и при разделении по полу и возрасту; Рисунок 18.

Таблица 17 – Частоты генотипов и аллелей ВПП rs2237892 гена *KCNQ1* в группе СД2 и контрольной группе

Генотип	Группа СД2		Контрольная группа	
	n	p, %	n	p, %
СС	403	91,0	479	90,2
СТ	39	8,8	50	9,4
ТТ	1	0,2	1	0,2
Всего	443	100,0	530	100,0
Соответствие ХВ			$\chi^2=0,07$	

Примечание: p – частота генотипа, n – число индивидов,  $\chi^2$  – хи-квадрат, вероятность соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга (соответствие ХВ).



Примечание: p – частота генотипа.

Рисунок 18 – Сравнение частот генотипов ВПП rs2237892 гена *KCNQ1* в группе СД2 и контрольной группе

*KCNQ1* идентифицирован как ген восприимчивости к СД2 в азиатских популяциях [96]. В ряде исследований GWAS обнаружена ассоциация между

ВНП rs2237892 *KCNQ1* и СД2. Эта ассоциация показана в различных этнических группах, включая ряд европейских и скандинавских стран, в дополнение к азиатским странам, в частности Китаю, Корее, Японии, Мексике, Германии, Дании и Индии [105,123,243]. По итогам исследования в Таиланде выяснилось, что генотипы СТ и ТТ ВНП rs2237892 гена *KCNQ1* в значительной степени ассоциированы с СД2 [174]. Ассоциация ВНП rs2237892 гена *KCNQ1* с СД2, а также связанными с ним клиническими факторами была изучена у 3310 участников из Индии азиатского происхождения. Исследование подтвердило ранее опубликованную информацию о том, что генетический вариант rs2237892 гена *KCNQ1* ассоциирован с риском развития СД2 у жителей Индии азиатского происхождения [105]. Одно из исследований иранской популяции продемонстрировало ассоциацию ВНП rs2237892 *KCNQ1* с СД2, а другое недавнее исследование группы иранских пациентов не выявило достаточных доказательств наличия ассоциации между вариантом rs2237892 гена *KCNQ1* и риском развития СД2 [72,233]. В Казахстане также показали, что существенной ассоциации между *KCNQ1* и риском развития СД2 нет [57]. Эти результаты согласуются с полученными в нашем исследовании, но противоречат данным некоторых предыдущих исследований, проведенных среди азиатских народов, включая малайцев, китайцев, корейцев и сингапурцев [123,224].

Метаанализ, в котором приняли участие 15736 пациентов, показал, что аллель С ассоциирован с риском развития СД2 и делает людей азиатского происхождения более восприимчивыми к СД2. При анализе подгрупп по расовому признаку значимая ассоциация была обнаружена в трех популяциях, включая корейцев, китайцев и жителей Малайзии. Однако в индийской популяции ассоциации rs2237892 гена *KCNQ1* с СД2 обнаружено не было [129]. Еще один метаанализ также описывает высокие риски развития СД2 для носителей аллеля С rs2237892 [135]. Результаты другого крупного метаанализа подтвердили, что вариант rs2237892 гена *KCNQ1* ассоциирован с риском развития СД2. В ходе стратифицированного анализа, основанного на этнической принадлежности, было обнаружено, что генотип СС rs2237892 гена *KCNQ1* был

значительно ассоциирован с СД2 у жителей Восточной Азии, а аллель С у жителей Западной Азии. В Юго-Восточной Азии, Южной Азии, Европе и других регионах вариант rs2237892 гена *KCNQ1* не был ассоциирован с СД2 [111]. Еще один недавний метаанализ не выявил ассоциации между вариантом rs2237892 гена *KCNQ1* и риском развития СД2, что согласуется с нашими результатами [95].

В Новосибирске при сравнении группы СД2 и контрольной группы по частотам генотипов ВНП rs2237892 гена *KCNQ1* статистически достоверных различий не найдено, в том числе и при разделении по полу и возрасту. Следует отметить, что в одномоментном когортном исследовании этого ВНП гена зафиксированы различия, близкие к пороговым значениям, хотя и не достигшие уровня статистической значимости [18]. В Новосибирске у мужчин-носителей генотипа СС в тесте Манна-Уитни значимо выше ИМТ ( $p=0,025$ ) и пульсовое АД ( $p=0,029$ ) по сравнению с носителями двух других генотипов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты работы свидетельствуют об ассоциации с развитием СД2 ВВП rs7903146 гена *TCF7L2*. В группе СД2 частота носителей генотипов ТТ и СТ значительно больше, чем в группе контроля. Риск развития СД2 в 3,9 раза выше у носителей генотипа ТТ по сравнению с носителями двух других генотипов и в 1,86 раза выше у носителей генотипа СТ. Также найдено статистически значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2, что говорит о его условно протективном эффекте в отношении СД2. При разделении групп по полу и возрасту протективный эффект генотипа СС сохранился. Гомозиготный генотип ТТ ассоциирован с высоким риском СД2 у женщин любых возрастных групп и мужчин 55 лет и старше, а гетерозиготный генотип СТ ассоциирован с риском СД2 у всех женщин и мужчин моложе 55 лет. Следует отметить, что риск развития СД2 у носителей генотипа ТТ до 55 лет в 6,5 раза выше по сравнению с носителями двух других генотипов. У мужчин в контроле с возрастом уменьшается доля носителей генотипа ТТ (с 4 до 2,2%) с параллельным ростом в группе с СД2 (с 9 до 11%). Эти разнонаправленные изменения приводят к тому, что у мужчин с СД2 до 55 лет доля носителей генотипа ТТ в 2,25 раза выше, чем в контроле, тогда как в 55 лет и старше – в 5 раз выше. То есть с возрастом риск развития СД2 у мужчин-носителей генотипа ТТ возрастает. А у женщин противоположная тенденция: с СД2 до 55 лет доля носителей генотипа ТТ в 3,97 раза выше, чем в контроле, тогда как в 55 лет и старше – в 2,16 раза выше. То есть с возрастом риск развития СД2 у женщин-носителей генотипа ТТ снижается.

При исследовании rs13266634 гена *SLC30A8* было найдено увеличение доли гомозигот ТТ в группе СД2 по сравнению с контрольной группой. Относительный риск развития СД2 у женщин-носителей генотипа ТТ в 1,5 раза выше по сравнению с женщинами-носителями двух других генотипов. У женщин 55 лет и старше, было найдено снижение доли гомозигот СС в группе СД2, а относительно генотипа ТТ различия хоть и статистически незначимы, но близки к пороговым.

Таким образом, изучаемый ВНП безусловно ассоциирован с развитием СД2. При создании модели, где зависимой переменной являлось наличие или отсутствие СД2, а в качестве предикторов были включены биохимические, антропометрические показатели и генотипы ВНП rs13266634 гена *SLC30A8*, оказались значимыми по критерию Вальда у мужчин ГПН, а у женщин ГПН и ОТ.

Установлено, что носительство аллеля А ВНП rs1799883 гена *FABP2* ассоциировано с высоким уровнем глюкозы плазмы крови у мужчин по сравнению с гомозиготами GG.

По результатам построения однофакторной дисперсионной модели, где ВНП rs17782313 гена *MC4R* являлся детерминированной факторной переменной, возраст – ковариатой, а в качестве зависимых переменных был последовательно тестирован ряд биохимических показателей, значимыми оказались ИМТ, ИА и ТГ. ИМТ, ИА и ТГ с учетом возраста оказались достоверно ниже у носителей генотипа ТТ ВНП rs17782313 гена *MC4R* по сравнению с носителями аллеля С.

Изучаемые ВНП были включены в модель шкалы риска развития СД2 Мустафиной С. В., для оценки целесообразности их включения в рискметр. При включении в модель rs7903146 гена *TCF7L2* сохранили свое прогностическое значение у мужчин ИМТ и ГПН, а у женщин – ГПН, АГ и ОТ. Генотипы ТТ и СТ также сохранили свою прогностическую значимость как у мужчин, так и у женщин, причем добавление генотипов в модель улучшило точность прогноза. При включении в модель rs13266634 гена *SLC30A8*, сохранили свое прогностическое значение у мужчин ИМТ, а у женщин – ГПН, ИМТ, ОТ, АГ, генотип СС сохранили свою прогностическую значимость у женщин. При аналогичном анализе с включением в рискметр rs17782313 гена *MC4R*, сохранил свое прогностическое значение ИМТ у мужчин, у женщин – ГПН, ИМТ, ОТ и АГ.

Поскольку точность генетического прогнозирования зависит от количества задействованных генов и распространенности аллелей риска и рисков, ассоциированных с генотипами, необходимо выявить большое количество дополнительных распространенных вариантов с небольшим эффектом или небольшое количество редких вариантов с более сильным эффектом. Новые гены,

ассоциированные с СД2, выявленные в ходе полногеномных исследований ассоциаций, для которых требуются десятки тысяч случаев для получения достаточной статистической мощности, приводят к незначительному увеличению риска для каждого варианта.

В целом, необходимы дополнительные исследования, направленные на более глубокое понимание генетических механизмов и потенциальных причинно-следственных связей риска развития СД2, обусловленного ВНП, которые могут дать более полное представление о вариантах персонализированной терапии для пациентов с более высоким риском развития СД2.

## ВЫВОДЫ

1. При сравнении группы сахарного диабета 2 типа и контрольной группы по частотам генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs7903146 гена *TCF7L2* были найдены статистически значимые различия: увеличение доли гомозигот ТТ и гетерозигот СТ (ОР 3,90; 95%ДИ 2,31—6,61;  $p < 0,001$ ; ОР 1,86; 95%ДИ 1,42—2,43;  $p < 0,001$  соответственно), снижение доли гомозигот СС в группе сахарного диабета 2 типа по сравнению с контрольной группой (ОР 0,37; 95%ДИ 0,29—0,49;  $p < 0,001$ ).

2. При сравнении группы сахарного диабета 2 типа и контрольной группы по частотам генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs13266634 гена *SLC30A8* были найдены статистически значимые различия: увеличение доли гомозигот ТТ у женщин всех возрастных групп (ОР 1,51; 95%ДИ 1,11—2,05;  $p = 0,008$ ), снижение доли гомозигот СС у женщин 55 лет и старше в группе сахарного диабета 2 типа по сравнению с контрольной группой (ОР 0,57; 95%ДИ 0,35—0,92;  $p = 0,026$ ).

3. По частотам генотипов и аллелей вариантов нуклеотидной последовательности rs1799883 гена *FABP2*, rs17782313 гена *MC4R*, rs6773957 гена *ADIPOQ*, rs2237892 гена *KCNQ1* не было найдено значимых различий между группой сахарного диабета 2 типа и контрольной группой ( $p > 0,05$ ).

4. Аллель А варианта нуклеотидной последовательности rs1799883 гена *FABP2* ассоциирован с высоким уровнем глюкозы плазмы крови у мужчин по сравнению с гомозиготами GG ( $p = 0,027$ ).

5. Генотип ТТ варианта нуклеотидной последовательности rs17782313 гена *MC4R* ассоциирован с низкими уровнями индекса массы тела ( $p = 0,006$ ), индекса атерогенности ( $p = 0,023$ ) и триглицеридов ( $p = 0,001$ ) с учетом возраста по сравнению с носителями аллеля С.

6. Варианты нуклеотидной последовательности rs7903146 гена *TCF7L* и rs13266634 гена *SLC30A8* могут рассматриваться в качестве генетических

маркеров сахарного диабета 2 типа с целью включения в рискометр сахарного диабета 2 типа для сибирской популяции.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные данные могут быть использованы для профилактики, предупреждения развития и ранней диагностики сахарного диабета 2 типа. Для стратификации риска сахарного диабета 2 типа наряду с традиционными клиническими факторами риска рекомендовано использовать молекулярно-генетический анализ на определение генотипов вариантов нуклеотидной последовательности rs7903146 гена *TCF7L2* и rs13266634 гена *SLC30A8*. Варианты нуклеотидной последовательности rs7903146 гена *TCF7L2* и rs13266634 гена *SLC30A8* рекомендовано включить в рискметр сахарного диабета 2 типа для сибирской популяции.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АДА	Американская диабетическая ассоциация
АЛТ	аланинаминотрансфераза
ВНП	вариант нуклеотидной последовательности
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГПН	глюкоза плазмы натощак
ГПП-1	глюкагоноподобный пептид 1
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖК	жирные кислоты
ИА	индекс атерогенности
ИМТ	индекс массы тела
ОГТТ	оральный тест на толерантность к глюкозе
ОР	относительный риск
ОТ	окружности талии
ОТ/ОБ	соотношение окружности талии и окружности бедер
ОХ	общий холестерин
ОШ	отношение шансов
ПОМК	проопиомеланокортин

ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПДРФ	анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов
САД	систолическое артериальное давление
СД2	сахарный диабет второго типа
ТГ	триглицериды
ХС-ЛПВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС-ЛПНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
95%ДИ	95% доверительный интервал
AgRP	agouti-related protein/агути-подобный пептид
AUC	Area Under the Curve/площадь под кривой
GWAS	Genome-Wide Association Study/полногеномный поиск ассоциаций
HbA1c	hemoglobin A1c/glycated hemoglobin/гликированный гемоглобин
HMW	high molecular weight/высокомолекулярная изоформа
IDF	International Diabetes Federation/Международная Федерация Диабета
NPY	neuropeptide Y/нейропептид Y
PRS	polygenic risk score/полигенная шкала риска
ZnT	zinc transporter/переносчик цинка

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена *TCF7L2* и rs1801282 гена *PPARG* (Pro12Ala) с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области / И. А. Бондарь, М. Л. Филипенко, О. Ю. Шабельникова [и др.] // Сахарный диабет. – 2013. – № 4. – С. 17—22. – DOI: 10.14341/DM2013417-22.
2. Оценка показателей модели НОМА с учетом полиморфного маркера rs7903146 *TCF7L2* среди женщин с избыточной массой тела и ожирением / Ф. В. Валеева, Т. А. Киселева, М. С. Медведева [и др.] // Медицинский альманах. – 2023. – № 1 (74). – С. 23—28. – ISSN: 1997-7689.
3. 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 [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2023. – Т. 23, № 1. – С. 47—56. – DOI: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.47-56.
4. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № S2-2. – С. 4—61.
5. Сахарный диабет в российской федерации: динамика клинико-эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2009—2023 гг. Инновационные технологии в эндокринологии (ИТЭ 2024) / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сборник тезисов V (XXX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием, Москва, 21—24 мая 2024 года. – 2024. – С. 30—31. – DOI: 0.14341/Cong21-24.05.24-30-31.
6. Эпидемиология и ключевые клинико-терапевтические показатели сахарного диабета в Российской Федерации в разрезе стратегических целей Всемирной организации здравоохранения / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К.

Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2025. – Т. 28, № 1. – С. 4—17. – DOI: 10.14341/DM13292.

7. Дедов, И. И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 104—112. – DOI: 10.14341/DM2004116-17.

8. Информационная бюллетень ВОЗ по диабету – 14 ноября 2024 г // Всемирная Организация Здравоохранения : [сайт]. – 2025. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (дата обращения: 01.08.2025).

9. Межгенные взаимодействия и вклад полиморфных локусов генов *KCNJ11*, *ADIPOQ*, оментина, лептина, *TCF7L2* и *PPARg* в развитие сахарного диабета 2-го типа в кыргызской популяции: предварительные результаты исследования по типу случай-контроль с использованием MDR-анализа / Ж. Т. Исакова, Б. Ж. Талайбекова, Э. М. Жыргалбекова, [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64, № 4. – С. 216—225. – DOI: 10.14341/probl8344.

10. Генетические аспекты сахарного диабета 2 типа / Т. А. Киселева, Ф. В. Валеева, Д. Р. Исламова, [и др.] // Практическая медицина. – 2023. – Т. 21, № 3. – С. 14—18. – DOI: 10.32000/2072-1757-2023-3-14-18.

11. Анализ ассоциаций артериальной гипертензии с 16 генетическими маркерами, отобранными по данным полногеномных исследований / Е. В. Маздорова, В. Н. Максимов, П. С. Орлов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 1. – С. 46—57. – DOI: 10.18705/1607-419X-2022-28-1-46-57.

12. Ассоциация полиморфизмов генов *SLC30A8* и *MC4R* с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа / Е. С. Мельникова, С. В. Мустафина, О. Д. Рымар, [и др.] // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 215—225. – DOI: 10.14341/DM12767.

13. Ассоциация полиморфизмов генов *TCF7L2*, *FABP2*, *KCNQ1*, *ADIPOQ* с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа / Е. С. Мельникова, О. Д.

Рымар, А. А. Иванова, [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 10. – С. 40—47. – DOI: 10.26442/00403660.2020.10.000393.

14. Распространенность сахарного диабета у взрослого населения Новосибирска / С. В. Мустафина, О. Д. Рымар, С. К. Малютина [и др.] // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 5. – С. 329—334. – DOI: 10.14341/DM8744.

15. Валидизация финской шкалы риска «FINDRISC» на европеоидной популяции Сибири / С. В. Мустафина, О. Д. Рымар, О. В. Сазонова [и др.] // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 113—118. – DOI: 10.14341/DM200418-10.

16. Мустафина С. В. Сравнительная характеристика шкал риска сахарного диабета 2 типа / С. В. Мустафина, Г. И. Симонова, О. Д. Рымар // Сахарный диабет. – 2014. – № 3. – С. 17—22. – DOI: 10.14341/DM2014317-22.

17. Ассоциация полиморфных маркеров гена *TCF7L2* с сахарным диабетом типа 2 / А. Г. Никитин, В. А. Потапов, А. Н. Бровкин [и др.] // Клиническая практика. – 2014. – Т. 17, № 1. – С. 4—11. – ISSN: 2220-3095.

18. Исследование ассоциаций новых генетических маркеров сахарного диабета 2 типа на Западно-Сибирской популяции европеоидов / П. С. Орлов, Д. Е. Иванощук, С. В. Михайлова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2015. – Т. 35, № 2. – С. 74—79. – ISSN: 2410-2512.

19. Полиморфизм Ala54Thr гена переносчика жирных кислот (*FABP2*) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в Якутии / Л. А. Сыдыкова, Н. И. Павлова, А. А. Бочуров, [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 10. – С. 845—849. – DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202427.

20. Актуальность включения вариантов нуклеотидной последовательности в шкалы риска сахарного диабета 2 типа: обзор литературы / Е.С. Шабанова, О.Д. Рымар, С.В. Мустафина [и др.] // Доктор.Ру – 2025. – DOI: 10.31550/1727-2378-E15.25\_OF. – URL: <https://journaldoctor.ru/catalog/endokrinologiya/ispolzovanie-geneticheskikh-markerov-dlya-prognozirovaniya-sakharnogo-diabeta-2-tipa> (дата обращения: 23. 10. 2025).

21. «ДИАРИСК» – первый отечественный калькулятор риска предиабета и сахарного диабета 2 типа / М. В. Шестакова, А. С. Колбин, Г. Р. Галстян [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 5. – С. 404—411. – DOI: 10.14341/DM12570.
22. Diabetes mellitus—Progress and opportunities in the evolving epidemic / E. D. Abel, A. L. Gloyn, C. Evans-Molina [et al.] // Cell. – 2024. – Vol. 187, N. 15. – P. 3789—3820. – DOI: 10.1016/j.cell.2024.06.029.
23. An association between diet and *MC4R* genetic polymorphism, in relation to obesity and metabolic parameters—a cross sectional population-based study / E. Adamska-Patruno, W. Bauer, D. Bielska [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, N. 21. – P. 12044. – DOI: 10.3390/ijms222112044. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/21/12044> (date of access: 11.02.2025).
24. Risk of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular complications in *KCNJ11*, *HHEX* and *SLC30A8* genetic polymorphisms carriers: a case-control study / T. D. Aka, U. Saha, S. A. Shati [et al.] // Heliyon. – 2021. – Vol. 7, N. 11. – P. e08376. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e08376. – URL: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405-8440\(21\)02479-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405-8440(21)02479-8) (date of access: 17.06.2025).
25. Genome-wide association study identifies 112 new loci for body mass index in the Japanese population / M. Akiyama, Y. Okada, M. Kanai [et al.] // Nature genetics. – 2017. – Vol. 49, N. 10. – P. 1458—1467. – DOI: 10.1038/ng.3951.
26. Interaction of *MC4R* rs17782313 variants and dietary carbohydrate quantity and quality on basal metabolic rate and general and central obesity in overweight/obese women: a cross-sectional study / S. Alizadeh, S. Pooyan, A. Mirzababaei [et al.] // BMC endocrine disorders. – 2022. – Vol. 22, N. 1. – P. 121. – DOI: 10.1186/s12902-022-01023-5. – URL: <https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-022-01023-5> (date of access: 03.05.2025).
27. Al-Lawati J. A. Diabetes risk score in Oman: a tool to identify prevalent type 2 diabetes among Arabs of the Middle East / J. A. Al-Lawati, J. Tuomilehto // Diabetes research and clinical practice. – 2007. – Vol. 77, N. 3. – P. 438—444. – DOI: 10.1016/j.diabres.2007.01.013.

28. Almawi W. Y. A replication study of 19 GWAS-validated type 2 diabetes at-risk variants in the Lebanese population / W. Y. Almawi, R. Nemr, S. H. Keleshian // *Diabetes research and clinical practice*. – 2013. – Vol. 102, N. 2. – P. 117—122. – DOI: 10.1016/j.diabres.2013.09.001.

29. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes – 2024 // *Diabetes care*. – 2024. – Vol. 47, N. 1. – P. S20-S42. – DOI: 10.2337/dc24-S002. – URL: <https://diabetesjournals.org/care/article-lookup/doi/10.2337/dc24-S002> (date of access: 23.03.2025).

30. Yeung S. L. A. Adiponectin and coronary artery disease risk: a bi-directional Mendelian randomization study / S. L. A. Yeung, C. M. Schooling // *International journal of cardiology*. – 2018. – Vol. 268. – P. 222—226. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.132.

31. Serum concentration and vascular expression of adiponectin are differentially associated with the diabetic calcifying peripheral arteriopathy / C. E. Aubert, S. Liabeuf, C. Amouyal [et al.] // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. – 2019. – Vol. 11, N. 1. – P. 32. – DOI: 10.1186/s13098-019-0429-7. – URL: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-019-0429-7> (date of access: 11.03.2025).

32. Physical activity and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose–response meta-analysis / D. Aune, T. Norat, M. Leitzmann [et al.] // *European journal of epidemiology*. – 2015. – Vol. 30, N. 7. – P. 529—542. – DOI: 10.1007/s10654-015-0056-z.

33. An amino acid substitution in the human intestinal fatty acid binding protein is associated with increased fatty acid binding, increased fat oxidation, and insulin resistance / L. J. Baier, J. C. Sacchettini, W. C. Knowler [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 1995. – Vol. 95, N. 3. – P. 1281—1287. – DOI: 10.1172/JCI117778.

34. Baldini G. The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications / G. Baldini, K. D. Phelan // *Journal of endocrinology*. – 2019.

– Vol. 241, N. 1. – P. R1—R33. – DOI: 10.1530/JOE-18-0596. – URL: <https://joe.bioscientifica.com/doi/10.1530/JOE-18-0596> (date of access: 17.05.2025).

35. Association of the rs7903146 single nucleotide polymorphism at the Transcription Factor 7-like 2 (*TCF7L2*) locus with type 2 diabetes in Brazilian subjects / G. B. Barra, L. A. S. Dutra, S. Watanabe [et al.] // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. – 2012. – Vol. 56. – P. 479—484. – DOI: 10.1590/s0004-27302012000800003.

36. *MC4R* variants rs12970134 and rs17782313 are associated with obese polycystic ovary syndrome patients in the Western region of Saudi Arabia / A. A. Batarfi, N. Filimban, O. S. Bajouh, [et al.] // *BMC medical genetics*. – 2019. – Vol. 20, N. 1. – P. 144. – DOI: 10.1186/s12881-019-0876-x. – URL: <https://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12881-019-0876-x> (date of access: 01.08.2024).

37. Association of common genetic variants with body mass index in Russian population / A. Berseneva, E. Kovalenko, E. Vergasova [et al.] // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2023. – Vol. 77, N. 5. – P. 574—578. – DOI: 10.1038/s41430-023-01265-z.

38. A review on interplay between obesity, lipoprotein profile and nutrigenetics with selected candidate marker genes of type 2 diabetes mellitus / M. Bhorji, V. Rastogi, K. Tungare [et al.] // *Molecular Biology Reports*. – 2022. – Vol. 49, N. 1. – P. 687—703. – DOI: 10.1007/s11033-021-06837-5.

39. Associations between *TCF7L2*, *PPAR $\gamma$* , and *KCNJ11* Genotypes and Insulin Response to an Oral Glucose Tolerance Test: A Systematic Review / C. P. S. Blanken, S. Bayer, S. Buchner Carro [et al.] // *Molecular Nutrition & Food Research*. – 2025. – Vol. 69, N. 3. – P. e202400561. – DOI: 10.1002/mnfr.202400561. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mnfr.202400561> (date of access: 22.08.2025).

40. Common genetic variation in *MC4R* does not affect atherosclerotic plaque phenotypes and cardiovascular disease outcomes / L. L. Blauw, R. Noordam, S. W. van der Laan [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10, N. 5. – P. 932. –

DOI: 10.3390/jcm10050932. – URL: <https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/jpem-2022-0027/html> (date of access: 13.06.2025).

41. The Role of Adiponectin and *ADIPOQ* Variation in Metabolic Syndrome: A Narrative Review / W. Błażejewska, J. Dąbrowska, J. Michałowska [et al.] // *Genes*. – 2025. – Vol. 16, N. 6. – P. 699. – DOI: 10.3390/genes16060699. – URL: <https://www.mdpi.com/2073-4425/16/6/699> (date of access: 30.07.2025).

42. The common *SLC30A8* Arg325Trp variant is associated with reduced first-phase insulin release in 846 non-diabetic offspring of type 2 diabetes patients—the EUGENE2 study / T. W. Boesgaard, J. Zilinskaite, M. Vanttinen [et al.] // *Diabetologia*. – 2008. – Vol. 51, N. 5. – P. 816—820. – DOI: 10.1007/s00125-008-0955-6.

43. Role of adiponectin in coronary heart disease risk: a Mendelian randomization study / M. C. Borges, D. A. Lawlor, C. de Oliveira [et al.] // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 119, N. 3. – P. 491—499. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308716.

44. Risk assessment tools for identifying individuals at risk of developing type 2 diabetes / B. Buijsse, R. K. Simmons, S. J. Griffin [et al.] // *Epidemiologic reviews*. – 2011. – Vol. 33, N. 1. – P. 46—62. – DOI: 10.1093/epirev/mxq019.

45. Alpha-Linolenic Acid from Zanthoxylum Seed Powder Regulates Fatty Acid Metabolism and Influences Meat Quality of Pekin Duck via the *ADIPOQ/AMPK/CPT-1* Pathway / Y. Cai, T. Guo, J. Zhou [et al.] // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2025. – Vol. 73, N. 23. – P. 14651—14665. – DOI: 10.1021/acs.jafc.5c01995.

46. The impact of variants in four genes: *MC4R*, *FTO*, *PPARG* and *PPARGCIA* in overweight and obesity in a large sample of the Brazilian population / G. V. Castro, A. F. S. Latorre, F. P. Korndorfer [et al.] // *Biochemical Genetics*. – 2021. – Vol. 59, N. 6. – P. 1666—1679. – DOI: 10.1007/s10528-021-10079-2.

47. Role of Wnt signaling pathways in type 2 diabetes mellitus / J. Chen, C. Ning, J. Mu [et al.] // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2021. – Vol. 476, N. 5. – P. 2219—2232. – DOI: 10.1007/s11010-021-04086-5.

48. Chen Y. Distinct alteration of gene expression programs in the small intestine of male and female mice in response to ablation of intestinal Fabp genes / Y. Chen, L. B. Agellon // *Genes*. – 2020. – Vol. 11, N. 8. – P. 943. – DOI: 10.3390/genes11080943. – URL: <https://www.mdpi.com/2073-4425/11/8/943> (date of access: 07.01.2025).

49. Identification of common genetic variants in *KCNQ* family genes associated with gastric cancer survival in a Chinese population / Y. Chen, C. Li, Y. Shi [et al.] // *Journal of Biomedical Research*. – 2024. – Vol. 39, N. 1. – P. 76. – DOI: 10.7555/JBR.38.20240040. – URL: <http://www.jbr-pub.org.cn/article/doi/10.7555/JBR.38.20240040> (date of access: 25.06.2025).

50. *KCNQ1* gene polymorphisms are associated with lipid parameters in a Chinese Han population / Z. Chen, Q. Yin, G. Ma [et al.] // *Cardiovascular diabetology*. – 2010. – Vol. 9, N. 1. – P. 35. – DOI: 10.1186/1475-2840-9-35. – URL: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2840-9-35> (date of access: 12.03.2025).

51. Association between *SLC30A8* rs13266634 polymorphism and type 2 diabetes risk: a meta-analysis / L. Cheng, D. Zhang, L. Zhou [et al.] // *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. – 2015. – Vol. 21. – P. 2178. – DOI: 10.12659/MSM.894052. – URL: <https://www.medscimonit.com/download/index/idArt/894052> (date of access: 04.08.2024).

52. Chermon D. Predisposition of the common *MC4R* rs17782313 female carriers to elevated obesity and interaction with eating habits / D. Chermon, R. Birk // *Genes*. – 2023. – Vol. 14, N. 11. – P. 1996. – DOI: – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10671328> (date of access: 08.02.2025).

53. Non-coding RNA as biomarkers for type 2 diabetes development and clinical management / T. Chi, J. Lin, M. Wang [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 630032. – DOI: 10.3389/fendo.2021.630032. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8484715> (date of access: 02.03.2025).

54. Polygenic prediction of type 2 diabetes in Africa / T. Chikowore, K. Ekoru, M. Vujkovi [et al.] // *Diabetes Care*. – 2022. – Vol. 45, N. 3. – P. 717–723. – DOI: 10.2337/dc21-0365.

55. Joint effects of common genetic variants on the risk for type 2 diabetes in US men and women of European ancestry / M. C. Cornelis, L. Qi, C. Zhang [et al.] // *Annals of internal medicine*. – 2009. – Vol. 150, N. 8. – P. 541—550. – DOI: 10.7326/0003-4819-150-8-200904210-00008.

56. The rs7903146 variant in the *TCF7L2* gene increases the risk of prediabetes/type 2 diabetes in obese adolescents by impairing  $\beta$ -cell function and hepatic insulin sensitivity / C. Cropano, N. Santoro, L. Groop [et al.] // *Diabetes care*. – 2017. – Vol. 40, N. 8. – P. 1082—1089. – DOI: 10.2337/dc17-0290.

57. Relationship between the polymorphisms in *KCNQ1* and type 2 diabetes in Chinese Kazakh population / L. J. Cui, X. Y. Chang, L. Y. Zhu [et al.] // *Genet Mol Res*. – 2016. – Vol. 15, N. 2. – P. 10.4238. – DOI: 10.4238/gmr.15027503. – URL: <https://www.geneticsmr.com/articles/6402> (date of access: 29.12.2024).

58. Causal associations of adiposity and body fat distribution with coronary heart disease, stroke subtypes, and type 2 diabetes mellitus: a Mendelian randomization analysis / C. E. Dale, G. Fatemifar, T. M. Palmer [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135, N. 24. – P. 2373—2388. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026560.

59. Evidence from a meta-analysis for association of *MC4R* rs17782313 and *FTO* rs9939609 polymorphisms with susceptibility to obesity in children / S. A. Dastgheib, R. Bahrami, S. Setayesh, [et al.] // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. – 2021. – Vol. 15, N. 5. – P. 102234. – DOI: 10.1016/j.dsx.2021.102234. – URL: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871-4021\(21\)00254-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871-4021(21)00254-X) (date of access: 15.08.2025).

60. DNA methylation in the pathogenesis of type 2 diabetes in humans / C. Davegårdh, S. García-Calzón, K. Bacos [et al.] // *Molecular metabolism*. – 2018. – Vol. 14. – P. 12—25. – DOI: 10.1016/j.molmet.2018.01.022.

61. Dawber T. R. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study / T. R. Dawber, G. F. Meadors, F. E. Moore Jr // *American Journal of Public Health and the Nations Health*. – 1951. – Vol. 41, N. 3. – P. 279—286. – DOI: 10.2105/ajph.41.3.279.

62. Dawed A. Y. Precision medicine in diabetes / A. Y. Dawed, E. Haider, E. R. Pearson // Precision Medicine. – Cham: Springer International Publishing, 2022. – P. 107—129. – DOI: 10.1038/s43856-023-00366-x.
63. The Application of Preventive Medicine in the Future Digital Health Era / K. De la Torre, S. Min, H. Lee [et al.] // Journal of Medical Internet Research. – 2025. – Vol. 27. – P. e59165. – DOI: 10.2196/59165. – URL: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736\(25\)01637-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736(25)01637-X) (date of access: 10.08.2025).
64. DeForest N. Genetics of type 2 diabetes: implications from large-scale studies / N. DeForest, A. R. Majithia // Current diabetes reports. – 2022. – Vol. 22, N. 5. – P. 227—235. – DOI: 10.1007/s11892-022-01462-3.
65. The role of *TCF7L2* in type 2 diabetes / L. Del Bosque-Plata, E. Martínez-Martínez, M. A. Espinoza-Camacho [et al.] // Diabetes. – 2021. – Vol. 70, N. 6. – P. 1220—1228. – DOI: 10.2337/db20-0573.
66. Association of common genetic variants with diabetes and metabolic syndrome related traits in the Arizona Insulin Resistance registry: a focus on Mexican American families in the Southwest / J. DeMenna, S. Puppala, G. Chittoor [et al.] // Human heredity. – 2014. – Vol. 78, N. 1. – P. 47—58. – DOI: 10.1159/000363411.
67. Meta-analysis of association between *TCF7L2* polymorphism rs7903146 and type 2 diabetes mellitus / W. Ding, L. Xu, L. Zhang [et al.] // BMC medical genetics. – 2018. – Vol. 19, N. 1. – P. 38. – DOI: 10.1186/s12881-018-0553-5. – URL: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2772-3682\(24\)00168-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2772-3682(24)00168-9) (date of access: 05.07.2025).
68. Association between *SLC30A8* rs13266634 polymorphism and risk of T2DM and IGR in Chinese population: a systematic review and meta-analysis / F. Dong, B. H. Zhang, S. L. Zheng [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2018. – Vol. 9. – P. 564. – DOI: 10.3389/fendo.2018.00564. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6167413> (date of access: 11.03.2025).
69. Drabkin M. Heterozygous versus homozygous phenotype caused by the same MC4R mutation: novel mutation affecting a large consanguineous kindred / M. Drabkin, O. S. Birk, R. Birk // BMC Medical Genetics. – 2018. – Vol. 19, N. 1. – P.

135. – DOI: 10.1186/s12881-018-0654-1. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6090656> (date of access: 24.07.2025).

70. A prospective study of dietary and supplemental zinc intake and risk of type 2 diabetes depending on genetic variation in *SLC30A8* / Drake I., Hindy G., Ericson U., [et al.] // *Genes & nutrition*. – 2017. – Vol. 12. – N 1. – P. 30. – DOI: 10.1186/s12263-017-0586-y. – URL: <https://genesandnutrition.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12263-017-0586-y> (date of access: 13.06.2025).

71. Genome-wide association study and trans-ethnic meta-analysis identify novel susceptibility loci for type 2 diabetes mellitus / A. A. Elashi, S. M. Toor, U. I. Umlai [et al.] // *BMC medical genomics*. – 2024. – Vol. 17, N. 1. – P. 115. – DOI: 10.1186/s12920-024-01855-1. – URL: <https://bmcmmedgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12920-024-01855-1> (date of access: 03.01.2025).

72. *KCNQ1* common genetic variant and type 2 diabetes mellitus risk / T. Erfani, N. Sarhangi, M. Afshari [et al.] // *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. – 2020. – Vol. 19, N. 1. – P. 47—51. – DOI: 10.4093/dmj.2024.0139.

73. *SLC30A8* gene polymorphism (rs13266634 C/T) and type 2 diabetes mellitus in south Iranian population / H. Faghih, S. R. Khatami, N. Azarpira [et al.] // *Molecular biology reports*. – 2014. – Vol. 41, N. 5. – P. 2709—2715. – DOI: 10.1007/s11033-014-3158-x.

74. Genetics of severe obesity / U. Fairbrother, E. Kidd, T. Malagamuwa [et al.] // *Current diabetes reports*. – 2018. – Vol. 18, N. 10. – P. 85. – DOI: 10.1007/s11892-018-1053-x. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6105241> (date of access: 21.12.2024).

75. Association of metabolites with obesity based on two gene variants, *MC4R* rs17782313 and *BDNF* rs6265 / S. Farooq, S. Rana, A. J. Siddiqui [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. – 2021. – Vol. 1867, N. 7. – P. 166144. – DOI: 10.1016/j.bbadis.2021.166144. – URL: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925-4439\(21\)00077-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925-4439(21)00077-6) (date of access: 22.04.2025).

76. *TCF7L2* correlation in both insulin secretion and postprandial insulin sensitivity / M. C. Ferreira, M. E. R. da Silva, R. T. Fukui [et al.] // *Diabetology &*

Metabolic Syndrome. – 2018. – Vol. 10, N. 1. – P. 37. – DOI: 10.1186/s13098-018-0338-1. – URL: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-018-0338-1> (date of access: 17.11.2024).

77. Machine learning for the prediction of sepsis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy / Fleuren L. M., Klausch T. L., Zwager C. L., [et al.] // *Intensive care medicine*. – 2020. – Vol. 46, N. 3. – P. 383—400. – DOI: 10.1007/s00134-019-05872-y.

78. Circulating osteonectin and adipokine profiles in relation to metabolically healthy obesity in Chinese children: findings from BCAMS / J. Fu, Y. Li, I. C. Esangbedo [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7, N. 23. – P. e009169. – DOI: 10.1161/JAHA.118.009169. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6405551> (date of access: 31.01.2025).

79. The genetic architecture of type 2 diabetes / C. Fuchsberger, J. Flannick, T. M. Teslovich, [et al.] // *Nature*. – 2016. – Vol. 536, N. 7614. – P. 41—47. – DOI: 10.1038/nature18642.

80. Independent and distinct associations of FABP4 and FABP5 with metabolic parameters in type 2 diabetes mellitus / M. Furuhashi, I. Sakuma, T. Morimoto [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 575557. – DOI: 10.3389/fendo.2020.575557. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7538548> (date of access: 19.06.2025).

81. Polymorphisms of leptin-melanocortin system genes associated with obesity in an adult population from Barranquilla / P. Garavito, M. I. Mosquera-Heredia, L. Fang [et al.] // *Biomedica*. – 2020. – Vol. 40, N. 2. – P. 257—269. – DOI: 10.7705/biomedica.4827.

82. Development and validation of a trans-ancestry polygenic risk score for type 2 diabetes in diverse populations / T. Ge, M. R. Irvin, A. Patki [et al.] // *Genome Medicine*. – 2022. – Vol. 14, N. 1. – P. 70. – DOI: 10.1186/s13073-022-01074-2. – URL: <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-022-01074-2> (date of access: 11.03.2025).

83. Global Burden of Disease Collaborative Network. Results. Institute for Health Metrics and Evaluation // Global Burden of Disease Study 2021 : [website]. – 2025. – DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1. – URL: <https://ghdx.healthdata.org/gbd-2021> (date of access: 05. 08. 2025).

84. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 / K. L. Ong, L. K. Stafford, S. A. McLaughlin [et al.] // The Lancet. – 2023. – Vol. 402, N. 10397. – P. 203—234. – DOI: 10.1016/ S0140-6736(23)01301-6.

85. Golden T. N. Immune dysfunction in developmental programming of type 2 diabetes mellitus / T. N. Golden, R. A. Simmons // Nature Reviews Endocrinology. – 2021. – Vol. 17, N. 4. – P. 235—245. – DOI: 10.1038/s41574-020-00464-z.

86. Gonçalves J. P. L. MC4R agonists: structural overview on antiobesity therapeutics / J. P. L. Gonçalves, D. Palmer, M. Meldal // Trends in pharmacological sciences. – 2018. – Vol. 39, N. 4. – P. 402—423. – DOI: 10.1016/j.tips.2018.01.004.

87. Classification of type 2 diabetes genetic variants and a novel genetic risk score association with insulin clearance / M. O. Goodarzi, N. D. Palmer, J. Cui [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2020. – Vol. 105, N. 4. – P. 1251—1260. – DOI: 10.1210/clinem/dgz198.

88. Plasma adiponectin levels, *ADIPOQ* variants, and incidence of type 2 diabetes: A nested case-control study / A. Goto, M. Noda, M. Goto [et al.] // Diabetes research and clinical practice. – 2017. – Vol. 127. – P. 254—264. – DOI: 10.1016/j.diabres.2017.03.020.

89. Genetics of diabetes / S. Goyal, J. Rani, M. A. Bhat [et al.] // World journal of diabetes. – 2023. – Vol. 14, N. 6. – P. 656. – DOI: 10.4239/wjd.v14.i6.656. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10294065> (date of access: 30.11.2024).

90. Variant of transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene confers risk of type 2 diabetes / S. F. Grant, G. Thorleifsson, I. Reynisdottir [et al.] // Nature genetics. – 2006. – Vol. 38, N. 3. – P. 320—323. – DOI: 10.1038/ng1732.

91. The *TCF7L2* locus: a genetic window into the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes / A. Grant, G. Thorleifsson, I. Reynisdottir [et al.] // *Diabetes care*. – 2019. – Vol. 42, N. 9. – P. 1624—1629. – DOI: 10.2337/dci19-0001.
92. The Leicester Risk Assessment score for detecting undiagnosed Type 2 diabetes and impaired glucose regulation for use in a multiethnic UK setting / L. J. Gray, N. A. Taub, K. Khunti [et al.] // *Diabetic medicine*. – 2010. – Vol. 27, N. 8. – P. 887—895. – DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.03037.x.
93. Association of adipokines with insulin resistance and metabolic syndrome including obesity and diabetes / A. Gupta, P. Gupta, A. K. Singh [et al.] // *GHM open*. – 2023. – Vol. 3, N. 1. – P. 7—19. – DOI: 10.35772/ghmo.2023.01004.
94. *MC4R* variant rs17782313 associates with increased levels of DNAJC27, ghrelin, and visfatin and correlates with obesity and hypertension in a Kuwaiti cohort / M. M. Hammad, M. Abu-Farha, P. Hebbar [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 437. – DOI: 10.3389/fendo.2020.00437. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7358550> (date of access: 05.08.2025).
95. Association of *KCNQ1*rs2237892C→T Gene with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis / W. J. Han, J. Y. Deng, H. Jin [et al.] // *Journal of Diabetes Research*. – 2021. – Vol. 2021, N. 1. – P. 6606830. – DOI: 10.1155/2021/6606830. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2021/6606830> (date of access: 25.02.2025).
96. Implication of genetic variants near *SLC30A8*, *HHEX*, *CDKAL1*, *CDKN2A/B*, *IGF2BP2*, *FTO*, *TCF2*, *KCNQ1*, and *WFS1* in type 2 diabetes in a Chinese population / X. Han, Y. Luo, Q. Ren [et al.] // *BMC medical genetics*. – 2010. – Vol. 11, N. 1. – P. 81. – DOI: 10.1186/1471-2350-11-81. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2896346> (date of access: 19.01.2025).
97. New advances of adiponectin in regulating obesity and related metabolic syndromes / Y. Han, Q. Sun, W. Chen [et al.] // *Journal of pharmaceutical analysis*. – 2024. – Vol. 14, N. 5. – P. 100913. – DOI: 10.1016/j.jpha.2023.12.003. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11127227> (date of access: 15.02.2025).

98. Replication study for the association of *TCF7L2* with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population / T. Hayashi, Y. Iwamoto, K. Kaku [et al.] // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 50, N. 5. – P. 980—984. – DOI: 10.1007/s00125-007-0618-z.
99. Comparisons of polyexposure, polygenic, and clinical risk scores in risk prediction of type 2 diabetes / Y. He, C. M. Lakhani, D. Rasooly [et al.] // *Diabetes Care*. – 2021. – Vol. 44, N. 4. – P. 935—943. – DOI: 10.2337/dc20-2049.
100. Herder C. Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance / C. Herder, M. Roden // *European journal of clinical investigation*. – 2011. – Vol. 41, N. 6. – P. 679—692. – DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02454.x.
101. Hertzal A. V. The mammalian fatty acid-binding protein multigene family: molecular and genetic insights into function / A. V. Hertzal, D. A. Bernlohr // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. – 2000. – Vol. 11, N. 5. – P. 175—180. – DOI: 10.1016/s1043-2760(00)00257-5.
102. Predicting risk of type 2 diabetes in England and Wales: prospective derivation and validation of QDScore / J. Hippisley-Cox, C. Coupland, J. Robson [et al.] // *Bmj*. – 2009. – Vol. 338, N. 17. – P. b880. – DOI: 10.1136/bmj.b880. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2659857> (date of access: 01.11.2024).
103. A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population / M. Horikoshi, K. Hara, C. Ito [et al.] // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 50, N. 4. – P. 747—751. – DOI: 10.1007/s00125-006-0588-6.
104. Adiponectin gene polymorphisms associated with diabetes mellitus: A descriptive review / M. Howlader, M. I. Sultana, F. Akter [et al.] // *Heliyon*. – 2021. – Vol. 7, N. 8. – P. e07851. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e07851. – URL: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405-8440\(21\)01954-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405-8440(21)01954-X) (date of access: 18.05.2025).
105. Variations in *KCNQ1* are associated with type 2 diabetes and beta cell function in a Chinese population / C. Hu, C. Wang, R. Zhang [et al.] // *Diabetologia*. – 2009. – Vol. 52, N. 7. – P. 1322—1325. – DOI: 10.1007/s00125-009-1335-6.

106. Hu P. L., The utility of diabetes risk score items as predictors of incident type 2 diabetes in Asian populations: an evidence-based review / P. L. Hu, Y. L. E. Koh, N. C. Tan // *Diabetes research and clinical practice*. – 2016. – Vol. 122. – P. 179—189. – DOI: 10.1016/j.diabres.2016.10.019.

107. HuGE Navigator : official website. – URL: <http://www.cdc.gov/genomics/hugenet/hugenavigator.htm> (date of access: 20.09.2024).

108. Fatty acid-binding proteins 1 and 2 differentially modulate the activation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  in a ligand-selective manner / M. L. Hughes, B. Liu, M. L. Halls [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2015. – Vol. 290, N. 22. – P. 13895—13906. – DOI: 10.1074/jbc.M114.605998.

109. Inandiklioğlu N. Association between rs1421085 and rs9939609 polymorphisms of fat mass and obesity-associated gene with high-density lipoprotein cholesterol and triglyceride in obese Turkish children and adolescents / N. Inandiklioğlu, A. Yaşar // *Journal of pediatric genetics*. – 2021. – Vol. 10, N. 01. – P. 009—015. – DOI: 10.1055/s-0040-1713154.

110. IDF Diabetes Atlas, 11<sup>th</sup> edn // International Diabetes Federation : [website]. – 2025. – URL: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025> (date of access: 30.08.2025).

111. Effect of *KCNQ1* rs2237892 polymorphism on the predisposition to type 2 diabetes mellitus: An updated meta-analysis / H. L. Jiang, H. Du, Y. J. Deng [et al.] // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. – 2021. – Vol. 13, N. 1. – P. 75. – DOI: 10.1186/s13098-021-00683-y. – URL: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-021-00683-y> (date of access: 25.11.2024).

112. Role of adiponectin and brain derived neurotrophic factor in metabolic regulation involved in adiposity and body fat browning / D. Jo, Y. Son, G. Yoon [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 10, N. 1. – P. 56. – DOI: 10.3390/jcm10010056. – URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/1/56> (date of access: 23.06.2025).

113. Ju S. H. Understanding melanocortin-4 receptor control of neuronal circuits: toward novel therapeutics for obesity syndrome / S. H. Ju, G. B. Cho, J. W.

Sohn // *Pharmacological Research*. – 2018. – Vol. 129. – P. 10—19. – DOI: 10.1016/j.phrs.2018.01.004.

114. Prediction of type 2 diabetes mellitus based on nutrition data / A. Katsimpris, A. Brahim, W. Rathmann [et al.] // *Journal of Nutritional Science*. – 2021. – Vol. 10. – P. e46. – DOI: 10.1017/jns.2021.36. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-022-03384-3> (date of access: 03.04.2025).

115. Re-evaluating the concept of remission in type 2 diabetes: a call for patient-centric approaches / K. Khunti, D. Papamargaritis, V. R. Aroda [et al.] // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2025. – Vol. 13, N. 7. – P. 615—634. – DOI: 10.1016/S2213-8587(25)00134-2.

116. Polymorphisms in the *TCF7L2*, *CDKALI* and *SLC30A8* genes are associated with impaired proinsulin conversion / K. Kirchhoff, F. Machicao, A. Haupt [et al.] // *Diabetologia*. – 2008. – Vol. 51, N. 4. – P. 597—601. – DOI: 10.1007/s00125-008-0926-y.

117. *ADIPOQ* polymorphisms are associated with insulin resistance in Japanese women / A. Kitamoto, T. Kitamoto, R. So [et al.] // *Endocrine journal*. – 2015. – Vol. 62, N. 6. – P. 513—521. – DOI: 10.1507/endocrj.EJ14-0574.

118. Kühnen P. Melanocortin-4 receptor signalling: importance for weight regulation and obesity treatment / P. Kühnen, H. Krude, H. Biebermann // *Trends in molecular medicine*. – 2019. – Vol. 25, N. 2. – P. 136—148. – DOI: 10.1016/j.molmed.2018.12.002.

119. Langenberg C. Genomic insights into the causes of type 2 diabetes / C. Langenberg, L. A. Lotta // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 391, N. 10138. – P. 2463-2474. – DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31132-2.

120. Effects of genetic risk on incident type 2 diabetes and glycemia: the T2D-gene lifestyle intervention trial / M. A. Lankinen, P. Nuotio, S. Kauppinen [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2025. – Vol. 110, N. 1. – P. 130—138. – DOI: 10.1210/clinem/dgae422.

121. Gene polymorphisms of *FABP2*, *ADIPOQ* and *ANP* and risk of hypertriglyceridemia and metabolic syndrome in Afro-Caribbeans / L. Larifla, C.

Rambhojan, M. O. Joannes, [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, N. 9. – P. e0163421. – DOI: 10.1371/journal.pone.0163421. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0163421> (date of access: 31.05.2025).

122. Type 2 diabetes in adolescents and young adults / N. Lascar, J. Brown, H. Pattison [et al.] // The lancet Diabetes & endocrinology. – 2018. – Vol. 6, N. 1. – P. 69—80. – DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30186-9.

123. Association between polymorphisms in *SLC30A8*, *HHEX*, *CDKN2A/B*, *IGF2BP2*, *FTO*, *WFS1*, *CDKAL1*, *KCNQ1* and type 2 diabetes in the Korean population / Y. H. Lee, E. S. Kang, S. H. Kim [et al.] // Journal of human genetics. – 2008. – Vol. 53, N. 11. – P. 991—998. – DOI: 10.1007/s10038-008-0341-8.

124. Lee Y. S. An integrated view of immunometabolism / Y. S. Lee, J. Wollam, J. M. Olefsky // Cell. – 2018. – Vol. 172, N. 1. – P. 22—40. – DOI: 10.1016/j.cell.2017.12.025.

125. *FABP2* Ala54Thr polymorphism and post-training changes of body composition and biochemical parameters in Caucasian women / A. Leońska-Duniec, K. Świtała, I. I. Ahmetov [et al.] // Genes. – 2021. – Vol. 12, N. 7. – P. 954. – DOI: 10.3390/genes12070954. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8305881> (date of access: 17.01.2025).

126. Genetic variations in adiponectin levels and dietary patterns on metabolic health among children with normal weight versus obesity: The BCAMS study / G. Li, L. Zhong, L. Han [et al.] // International Journal of Obesity. – 2022. – Vol. 46, N. 2. – P. 325—332. – DOI: 10.1038/s41366-021-01004-z.

127. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and type 2 diabetes risk among 550,000 Chinese adults: results from 2 independent Asian cohorts / H. Li, C. C. Khor, J. Fan [et al.] // The American journal of clinical nutrition. – 2020. – Vol. 111, N. 3. – P. 698—707. – DOI: 10.1093/ajcn/nqz310.

128. Is job strain associated with a higher risk of type 2 diabetes mellitus? A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies / W. Li, G. Yi, Z. Chen, [et al.] // Scandinavian journal of work, environment & health. – 2021. – Vol. 47,

N. 4. – P. 249. – DOI: 10.5271/sjweh.3938. – URL: <https://www.sjweh.fi/article/3938> (date of access: 29.11.2024).

129. Li Y. Y. *KCNQ1* rs2237892 C→T gene polymorphism and type 2 diabetes mellitus in the Asian population: a meta-analysis of 15,736 patients / Y. Y. Li, X. M. Wang, X. Z. Lu // *Journal of cellular and molecular medicine*. – 2014. – Vol. 18, N. 2. – P. 274—282. – DOI: 10.1111/jcmm.12185.

130. Understanding the drivers and consequences of early-onset type 2 diabetes / L. L. Lim, S. Jones, J. C. Cikomola [et al.] // *The Lancet*. – 2025. – Vol. 405, N. 10497. – P. 2337—2340. – DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01012-8.

131. Risk prediction of prevalent diabetes in a Swiss population using a weighted genetic score—the CoLaus Study / X. Lin, K. Song, N. Lim [et al.] // *Diabetologia*. – 2009. – Vol. 52, N. 4. – P. 600—608. – DOI: 10.1007/s00125-008-1254-y.

132. Lindström J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk / J. Lindström, J. Tuomilehto // *Diabetes care*. – 2003. – Vol. 26, N. 3. – P. 725—731. – DOI: 10.2337/diacare.26.3.725.

133. Genome-wide linkage and association analyses to identify genes influencing adiponectin levels: the GEMS study / H. Ling, D. M. Waterworth, H. A. Stirnadel [et al.] // *Obesity*. – 2009. – Vol. 17, N. 4. – P. 737—744. – DOI: 10.1038/oby.2008.625.

134. Metabolic and genetic markers improve prediction of incident type 2 diabetes: a nested case-control study in chinese / J. Liu, L. Wang, Y. Qian [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2022. – Vol. 107, N. 11. – P. 3120—3127. – DOI: 10.1210/clinem/dgac487.

135. Meta-analysis of the effect of *KCNQ1* gene polymorphism on the risk of type 2 diabetes / J. Liu, F. Wang, Y. Y. Wu [et al.] // *Molecular biology reports*. – 2013. – Vol. 40, N. 5. – P. 3557—3567. – DOI: 10.1007/s11033-012-2429-7.

136. Chromanol 293B, an inhibitor of *KCNQ1* channels, enhances glucose-stimulated insulin secretion and increases glucagon-like peptide-1 level in mice / L. Liu, F. Wang, H. Lu [et al.] // *Islets*. – 2014. – Vol. 6, N. 4. – P. e962386. – DOI:

10.4161/19382014.2014.962386. – URL: [https://www.tandfonline.com/doi/10.4161/19382014.2014.962386?url\\_ver=Z39.882003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.tandfonline.com/doi/10.4161/19382014.2014.962386?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed) (date of access: 22.02.2025).

137. An improved genome-wide polygenic score model for predicting the risk of type 2 diabetes / W. Liu, Z. Zhuang, W. Wang [et al.] // *Frontiers in genetics*. – 2021. – Vol. 12. – P. 632385. – DOI: 10.2337/dc21-1124. – URL: <https://diabetesjournals.org/care/article-lookup/doi/10.2337/dc21-1124> (date of access: 30.05.2025).

138. A meta-analysis of diabetes risk prediction models applied to prediabetes screening / Y. Liu, S. Yu, W. Feng [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2024. – Vol. 26, N. 5. – P. 1593—1604. – DOI: 10.1111/dom.15457.

139. Common variants near *MC4R* are associated with fat mass, weight and risk of obesity / R. J. Loos, C. M. Lindgren, S. Li [et al.] // *Nature genetics*. – 2008. – Vol. 40, N. 6. – P. 768—775. – DOI: 10.1038/ng.140.

140. Autophagy and the Wnt signaling pathway: A focus on Wnt/ $\beta$ -catenin signaling / S. Lorzadeh, L. Kohan, S. Ghavami [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. – 2021. – Vol. 1868, N. 3. – P. 118926. – DOI: 10.1016/j.bbamcr.2020.118926. – URL: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167-4889\(20\)30284-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167-4889(20)30284-6) (date of access: 23.04.2025).

141. Human gain-of-function *MC4R* variants show signaling bias and protect against obesity / L.A. Lotta, J. Mokrosinski, E. M. de Oliveira [et al.] // *Cell*. – 2019. – Vol. 177, N. 3. – P. 597-607.e9. – DOI: 10.1016/j.cell.2019.03.044. – URL: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092-8674\(19\)30345-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092-8674(19)30345-9) (date of access: 16.07.2025).

142. Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance / L. A. Lotta, P. Gulati, F. R. Day [et al.] // *Nature genetics*. – 2017. – Vol. 49, N. 1. – P. 17—26. – DOI: 10.1038/ng.3714.

143. Early-onset type 2 diabetes: the next major diabetes transition / A. Luk, S. H. Wild, S. Jones [et al.] // *The Lancet*. – 2025. – Vol. 405, N. 10497. – P. 2313—2326. – DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00830-X.

144.  $\beta$ -cell dynamics in type 2 diabetes and in dietary and exercise interventions / C. Lv, Y. Sun, Z. Y. Zhang [et al.] // *Journal of molecular cell biology*. – 2022. – Vol. 14, N. 7. – P. mjac046. – DOI: 10.1093/jmcb/mjac046. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9710517> (date of access: 12.04.2025).

145. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes / V. Lyssenko, A. Jonsson, P. Almgren [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 359, N. 21. – P. 2220—2232. – DOI: 10.1056/NEJMoa0801869.

146. The influence of *FTO*, *FABP2*, *LEP*, *LEPR*, and *MC4R* genes on obesity parameters in physically active caucasian men / E. Maculewicz, A. Leońska-Duniec, A. Mastalerz [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – Vol. 19, N. 10. – P. 6030. – DOI: 10.3390/ijerph19106030. – URL: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/10/6030> (date of access: 16.06.2025).

147. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps / A. Mahajan, D. Taliun, M. Thurner [et al.] // *Nature genetics*. – 2018. – Vol. 50, N. 11. – P. 1505-1513. – DOI: 10.1038/s41588-018-0241-6.

148. Refining the accuracy of validated target identification through coding variant fine-mapping in type 2 diabetes / A. Mahajan, J. Wessel, S. M. Willem [et al.] // *Nature genetics*. – 2018. – Vol. 50, N. 4. – P. 559—571. – DOI: 10.1038/s41588-018-0084-1.

149. Effects of *FTO* RS9939906 and *MC4R* RS17782313 on obesity, type 2 diabetes mellitus and blood pressure in patients with hypertension / A. Marcadenti, F. D. Fuchs, U. Matte [et al.] // *Cardiovascular diabetology*. – 2013. – Vol. 12, N. 1. – P. 103. – DOI: 10.1186/1475-2840-12-103. – URL: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2840-12-103> (date of access: 13.08.2025).

150. Predictive utility of a coronary artery disease polygenic risk score in primary prevention / N. A. Marston, J. P. Pirruccello, G. E. M. Melloni [et al.] // *JAMA*

cardiology. – 2023. – Vol. 8, N. 2. – P. 130—137. – DOI: 10.1001/jamacardio.2022.4466.

151. Metabolic risk factors worsen continuously across the spectrum of nondiabetic glucose tolerance: the Framingham Offspring Study / J. B. Meigs, D. M. Nathan, P. W. Wilson [et al.] // *Annals of internal medicine*. – 1998. – Vol. 128, N. 7. – P. 524—533. – DOI: 10.7326/0003-4819-128-7-199804010-00002.

152. Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes / J. B. Meigs, P. Shrader, L. M. Sullivan [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 359, N. 21. – P. 2208—2219. – DOI: 10.1056/NEJMoa0804742.

153. Circulating high molecular weight adiponectin isoform is heritable and shares a common genetic background with insulin resistance in nondiabetic White Caucasians from Italy: evidence from a family-based study / C. Menzaghi, L. Salvemini, G. Paroni [et al.] // *Journal of Internal Medicine*. – 2010. – Vol. 267, N. 3. – P. 287—294. – DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02141.x.

154. Polygenic scores, diet quality, and type 2 diabetes risk: an observational study among 35,759 adults from 3 US cohorts / J. Merino, M. Guasch-Ferré, J. Li [et al.] // *PLoS medicine*. – 2022. – Vol. 19, N. 4. – P. e1003972. – DOI: 10.1371/journal.pmed.1003972. – URL: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003972> (date of access: 09.04.2025).

155. The melanocortin system behind the dysfunctional eating behaviors / E. Micioni Di Bonaventura, L. Botticelli, D. Tomassoni [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, N. 11. – P. 3502. – DOI: 10.3390/nu12113502. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7696960> (date of access: 14.05.2025).

156. Mizukami H. Diversity of pathophysiology in type 2 diabetes shown by islet pathology / H. Mizukami, K. Kudoh // *Journal of diabetes investigation*. – 2022. – Vol. 13, N. 1. – P. 6—13. – DOI: 10.1111/jdi.13679.

157. Type 2 diabetes mellitus: new pathogenetic mechanisms, treatment and the most important complications / E. Młynarska, W. Czarnik, N. Dzieża [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2025. – Vol. 26, N. 3. – P. 1094. – DOI:

10.3390/ijms26031094. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/3/1094> (date of access: 17.08.2025).

158. Type 2 diabetes genetic risk and incident diabetes across diabetes risk enhancers / F. A. Moura, F. K. Kamanu, S. D. Wiviott [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2025. – Vol. 27, N. 3. – P. 1287—1295. – DOI: 10.1111/dom.16123.

159. The value of genetic information for diabetes risk prediction—differences according to sex, age, family history and obesity / K. Mühlenbruch, C. Jeppesen, H. G. Joost [et al.] // *The PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, N. 5. – P. e64307. – DOI: 10.1371/journal.pone.0064307. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0064307> (date of access: 11.02.2025).

160. The risk of type 2 diabetes mellitus in a Russian population cohort according to data from the HAPIEE project / S. V. Mustafina, O. D. Rymar, L.V. Shcherbakova [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2021. – Vol. 11, N. 2. – P. 119. – DOI: 10.3390/jpm11020119. – URL: <https://www.mdpi.com/2075-4426/11/2/119> (date of access: 11.11.2024).

161. Interactions between adiponectin-pathway polymorphisms and obesity on postmenopausal breast cancer risk among African American women: The WHI SHARe Study / G. E. Nam, Z. F. Zhang, J. Rao [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 698198. – DOI: 10.3389/fonc.2021.698198. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8335565> (date of access: 07.07.2025).

162. Evaluation of the *MC4R* gene across eMERGE network identifies many unreported obesity-associated variants / B. Namjou, I. B. Stanaway, T. Lingren [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2021. – Vol. 45, N. 1. – P. 155—169. – DOI: 10.1038/s41366-020-00675-4.

163. Pharmacogenetics of type 2 diabetes—progress and prospects / Y. A. Nasykhova, Z. N. Tonyan, A. A. Mikhailova [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, N. 18. – P. 6842. – DOI: 10.3390/ijms21186842. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7555942> (date of access: 15.04.2025).

164. Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million

participants / B. Zhou, A. W. Rayner, E. W. Gregg [et al.] // *The Lancet*. – 2024. – Vol. 404, N. 10467. – P. 2077—2093. – DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02317-1.

165. Healthy food diversity and the risk of major chronic diseases in the EPIC-Potsdam study / D. V. Nickel, F. Jannasch, E. Inan-Eroglu [et al.] // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14, N. 1. – P. 28635. – DOI: 10.1038/s41598-024-78287-5. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-78287-5> (date of access: 09.05.2025).

166. Insulin storage and glucose homeostasis in mice null for the granule zinc transporter ZnT8 and studies of the type 2 diabetes-associated variants / T. J. Nicolson, E. A. Bellomo, N. Wijesekara [et al.] // *Diabetes*. – 2009. – Vol. 58, N. 9. – P. 2070—2083. – DOI: 10.2337/db09-0551.

167. Association of polymorphic markers of genes *FTO*, *KCNJ11*, *CDKAL1*, *SLC30A8*, and *CDKN2B* with type 2 diabetes mellitus in the Russian population / A. G. Nikitin, V. Y. Potapov, O. I. Brovkina [et al.] // *PeerJ*. – 2017. – Vol. 5. – P. e3414. – DOI: 10.7717/peerj.3414. – URL: <https://peerj.com/articles/3414> (date of access: 29.11.2024).

168. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review / D. Noble, R. Mathur, T. Dent [et al.] // *Bmj*. – 2011. – Vol. 343. – DOI: 10.1136/bmj.d7163. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3225074> (date of access: 17.07.2025).

169. Novoselova T. V. Pathophysiology of melanocortin receptors and their accessory proteins / T. V. Novoselova, L. F. Chan, A. J. L. Clark // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2018. – Vol. 32, N. 2. – P. 93—106. – DOI: 10.1016/j.beem.2018.02.002.

170. OMIM : official website. – URL: <http://omim.org> (date of access: 26.08.2025).

171. O'Rahilly S. Harveian Oration 2016: Some observations on the causes and consequences of obesity / S. O'Rahilly // *Clinical Medicine*. – 2016. – Vol. 16, N. 6. – P. 551—564. – DOI: 10.7861/clinmedicine.16-6-551.

172. Diabetes mellitus polygenic risk scores: heterogeneity and clinical translation / H. I. Ortega, M. S. Udler, A. L. Gloyn [et al.] // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2025. – P. 1—16. – DOI: 10.1038/s41574-025-01132-w.

173. Osman W. Multiple genetic variations confer risks for obesity and type 2 diabetes mellitus in arab descendants from UAE / W. Osman, G. K. Tay, H. Alsafar // International Journal of Obesity. – 2018. – Vol. 42, N. 7. – P. 1345—1353. – DOI: 10.1038/s41366-018-0057-6.

174. Impact of *KCNQ1*, *CDKN2A/2B*, *CDKAL1*, *HHEX*, *MTNR1B*, *SLC30A8*, *TCF7L2*, and *UBE2E2* on risk of developing type 2 diabetes in Thai population / N. Plengvidhya, C. Chanprasert, N. Chongjaroen [et al.] // BMC Medical Genetics. – 2018. – Vol. 19, N. 1. – P. 93. – DOI: 10.1186/s12881-018-0614-9. – URL: <https://bmcm edgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12881-018-0614-9> (date of access: 12.08.2025).

175. Association between *FABP 2* Ala54Thr polymorphisms and type 2 diabetes mellitus risk: a HuGE Review and Meta-Analysis / C. J. Qiu, X. Z. Ye, X. J. Yu [et al.] // Journal of Cellular and Molecular Medicine. – 2014. – Vol. 18, N. 12. – P. 2530—2535. – DOI: 10.1111/jcmm.12385.

176. Association between *FABP 2* Ala54Thr polymorphisms and type 2 diabetes mellitus risk: a HuGE Review and Meta-Analysis / C. J. Qiu, X. Z. Ye, X. J. Yu [et al.] // Journal of Cellular and Molecular Medicine. – 2014. – Vol. 18, N. 12. – P. 2530—2535. – DOI: 10.1111/jcmm.12385.

177. DNA methylation and type 2 diabetes: novel biomarkers for risk assessment? / G. A. Raciti, A. Desiderio, M. Longo [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, N. 21. – P. 11652. – DOI: 10.3390/ijms222111652. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8584054> (date of access: 25.07.2025).

178. Interaction of diabetes genetic risk and successful lifestyle modification in the Diabetes Prevention Programme / S. Raghavan, K. Jablonski, L. M. Delahanty [et al.] // Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2021. – Vol. 23, N. 4. – P. 1030—1040. – DOI: 10.1111/dom.14309.

179. Genetic association of *ADIPOQ* gene variants with type 2 diabetes, obesity and serum adiponectin levels in south Indian population / K. Ramya, K. A. Ayyappa, S.

Ghosh [et al.] // *Gene*. – 2013. – Vol. 532, N. 2. – P. 253—262. – DOI: 10.1016/j.gene.2013.09.012.

180. Rana S. *MC4R* variant rs17782313 and manifestation of obese phenotype in Pakistani females / S. Rana, S. Rahmani, S. Mirza // *Gene*. – 2013. – Vol. 8, N. 30. – P. 16957—16972. – DOI: 10.1039/c8ra00695d.

181. Associations of *MC4R*, *LEP*, and *LEPR* polymorphisms with obesity-related parameters in childhood and adulthood / A. Raskiliene, A. SMalinskiene, V. Kriaucioniene [et al.] // *Genes*. – 2021. – Vol. 12, N. 6. – P. 949. – DOI: 10.3390/genes12060949. – URL: <https://www.mdpi.com/2073-4425/12/6/949> (date of access: 03.06.2025).

182. Association of combined *TCF7L2* and *KCNQ1* gene polymorphisms with diabetic micro-and macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus / R. Rattanatham, N. Settasatian, N. Komanasin [et al.] // *Diabetes & Metabolism Journal*. – 2021. – Vol. 45, N. 4. – P. 578—593. – DOI: 10.4093/dmj.2020.0101.

183. Association between *ACE* (rs4646994), *FABP2* (rs1799883), *MTHFR* (rs1801133), *FTO* (rs9939609) genes polymorphism and type 2 diabetes with dyslipidemia / S. T. Raza, S. Abbas, Z. Siddiqi [et al.] // *International journal of molecular and cellular medicine*. – 2017. – Vol. 6, N. 2. – P. 121. – DOI: 10.22088/acadpub.BUMS.6.2.6. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5581553> (date of access: 07.07.2025).

184. Rehman N. Insight of Intestinal Fatty Acid Binding Protein as a Potential Biomarker in the Biology of Epithelial Damage of Gastrointestinal Membrane / N. Rehman, A. Pandey // *Current Protein & Peptide Science*. – 2025. – Vol. 26, N. 5. – P. 321—333. – DOI: 10.2174/0113892037311290240930054913.

185. Polymorphisms on rs9939609 *FTO* and rs17782313 *MC4R* genes in children and adolescent obesity: A systematic review / C. M. M. Resende, H. A. M. D. Silva, C. P. Campello [et al.] // *Nutrition*. – 2021. – Vol. 91. – P. 111474. – DOI: 10.1016/j.nut.2021.111474. – URL: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0899-9007\(21\)00336-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0899-9007(21)00336-1) (date of access: 17.02.2025).

186. The Ala54Thr polymorphism of the fatty acid binding protein 2 gene does not influence insulin sensitivity in Finnish nondiabetic and NIDDM subjects / J. Rissanen, J. Pihlajamäki, S. Heikkinen [et al.] // *Diabetes*. – 1997. – Vol. 46, N. 4. – P. 711—712. – DOI: 10.2337/diab.46.4.711.

187. Robinson C. A. Validating the CANRISK prognostic model for assessing diabetes risk in Canada's multi-ethnic population / C. A. Robinson, G. Agarwal, K. Nerenberg // *Chronic Dis Inj Can*. – 2011. – Vol. 32, N. 1. – P. 19—31. – DOI: 10.24095/hpcdp.32.1.04.

188. *Chlamydia pneumoniae* promotes dysfunction of pancreatic beta cells / A. R. Rodriguez, G. Plascencia-Villa, C. M. Witt [et al.] // *Cellular immunology*. – 2015. – Vol. 295, N. 2. – P. 83—91. – DOI: 10.1016/j.cellimm.2015.03.010.

189. Intracellular zinc in insulin secretion and action: a determinant of diabetes risk? / G. A. Rutter, P. Chabosseau, E. A. Bellomo [et al.] // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2016. – Vol. 75, N. 1. – P. 61—72. – DOI: 10.1017/S0029665115003237.

190. Association of *TCF7L2* polymorphism with diabetes mellitus, metabolic syndrome, and markers of beta cell function and insulin resistance in a population-based sample of Emirati subjects / H. Saadi, N. Nagelkerke, S. G. Carruthers [et al.] // *Diabetes research and clinical practice*. – 2008. – Vol. 80, N. 3. – P. 392—398. – DOI: 10.1016/j.diabres.2008.01.008.

191. Said M. A. Associations of combined genetic and lifestyle risks with incident cardiovascular disease and diabetes in the UK Biobank study / M. A. Said, N. Verweij, P. van der Harst // *JAMA cardiology*. – 2018. – Vol. 3, N. 8. – P. 693—702. – DOI: 10.1001/jamacardio.2018.1717.

192. The Ala54Thr polymorphism of the fatty acid binding protein 2 gene modulates HDL cholesterol in Mexican-Americans with type 2 diabetes / L. M. Salto, L. Bu, W. L. Beeson [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2016. – Vol. 13, N. 1. – P. 52. – DOI: 10.3390/ijerph13010052. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4730443> (date of access: 30.11.2024).

193. Mendelian randomization Nat Rev Methods Primers / E. Sanderson, M. M. Glymour, M. V. Holmes, [et al.] // Nat Rev Methods Primers. – 2022. – DOI: 10.1038/s43586-021-00092-5.– URL: <https://www.nature.com/articles/s43586-021-00092-5> (date of access: 25. 07. 2025).

194. Risk variants of obesity associated genes demonstrate BMI raising effect in a large cohort / M. Saqlain, M. Khalid, M. Fiaz [et al.] // PloS One. – 2022. – Vol. 17, N. 9. – P. e0274904. – DOI: 10.1371/journal.pone.0274904. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0274904> (date of access: 11.06.2025).

195. Association of Intestinal Fatty Acid Binding Protein (*FABP2*) Polymorphism with Metabolic Syndrome Risk / M. Saqlain, H. Kalsoom, M. Fiaz, [et al.] // Pakistan Journal of Zoology. – 2018. – Vol. 50, N. 1. – P. 175—181. – DOI: 10.17582/journal.pjz/2018.50.1.175.181.

196. SNPs in the 3'-untranslated region of *SLC30A8* confer risk of type 2 diabetes mellitus in a south-east Iranian population: Evidences from case-control and bioinformatics studies / S. Sargazi, M. Heidari Nia, F. M. Sargazi [et al.] // Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. – 2020. – Vol. 19, N. 2. – P. 979—988. – DOI: 10.1007/s40200-020-00590-5.

197. Determination of individual type 2 diabetes risk profile in the North East Indian population & its association with anthropometric parameters / P. Sarkar, A. Bhowmick, M. P. Baruah [et al.] // Indian Journal of Medical Research. – 2019. – Vol. 150, N. 4. – P. 390—398. – DOI: 10.4103/ijmr.IJMR\_888\_17.

198. Validation of 7 type 2 diabetes mellitus risk scores in a population-based cohort: CoLaus study / R. Schmid, P. Vollenweider, F. Bastardot [et al.] // Archives of internal medicine. – 2012. – Vol. 172, N. 2. – P. 188—189. – DOI: 10.1001/archinte.172.2.188.

199. Genetics-driven risk predictions leveraging the Mendelian randomization framework / D. Sens, L. Shilova, L. Gräf [et al.] // Genome Research. – 2024. – Vol. 34, N. 9. – P. 1276—1285. – DOI: 10.1101/gr.279252.124.

200. Differential methylation of the type 2 diabetes susceptibility locus *KCNQ1* is associated with insulin sensitivity and is predicted by CpG site specific genetic

variation / U. J. Shah, W. Xie, A. Flyvbjerg [et al.] // *Diabetes research and clinical practice*. – 2019. – Vol. 148. – P. 189—199. – DOI: 10.1016/j.diabres.2019.01.008.

201. Arterial Hypertension and Prediabetes: Various effects of the *TCF7L2* gene polymorphism on metabolic and hemodynamic disorders in fasting hyperglycemia and impaired glucose tolerance / A. Shalimova, G. Fadeenko, O. Kolesnikova [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2019. – Vol. 37. – P. e139. – DOI: 10.1097/01.hjh.0000571792.31412.4e. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/334146436> (date of access: 22.11.2024).

202. Current mechanistic and pharmacodynamic understanding of melanocortin-4 receptor activation / S. Sharma, A. S. Garfield, B. Shah [et al.] // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, N. 10. – P. 1892. – DOI: 10.3390/molecules24101892. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6572030> (date of access: 15.07.2025).

203. Adiponectin: A pleiotropic hormone with multifaceted roles / S. S. Shklyayev, G. A. Melnichenko, N. N. Volevodz [et al.] // *Problems of Endocrinology*. – 2021. – Vol. 67, N. 6. – P. 98—112. – DOI: 10.14341/probl12827.

204. Association of *ADIPOQ* gene variants with body weight, type 2 diabetes and serum adiponectin concentrations: the Finnish Diabetes Prevention Study / N. Siitonen, L. Pulkkinen, J. Lindström [et al.] // *BMC medical genetics*. – 2011. – Vol. 12, N. 1. – P. 5. – DOI: 10.1186/1471-2350-12-5. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3032655> (date of access: 16.07.2025).

205. Association between 28 single nucleotide polymorphisms and type 2 diabetes mellitus in the Kazakh population: a case-control study / N. Sikhayeva, A. Iskakova, N. Saigi-Morgui [et al.] // *BMC medical genetics*. – 2017. – Vol. 18, N. 1. – P. 76. – DOI: 10.1186/s12881-017-0443-2. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5525290> (date of access: 24.06.2025).

206. Smidt K. ZnT3: a zinc transporter active in several organs / K. Smidt, J. Rungby // *Biometals*. – 2012. – Vol. 25, N. 1. – P. 1—8. – DOI: 10.1007/s10534-011-9490-x.

207. Multi-ancestry polygenic mechanisms of type 2 diabetes / K. Smith, A. J. Deutsch, C. McGrail [et al.] // *Nature medicine*. – 2024. – Vol. 30, N. 4. – P. 1065—1074. – DOI: 10.1038/s41591-024-02865-3.
208. Over-expression of Slc30a8/ZnT8 selectively in the mouse  $\alpha$  cell impairs glucagon release and responses to hypoglycemia / A. Solomou, E. Philippe, P. Chabosseau [et al.] // *Nutrition & Metabolism*. – 2016. – Vol. 13, N. 1. – P. 46. – DOI: 10.1186/s12986-016-0104-z. – URL: <https://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12986-016-0104-z> (date of access: 14.06.2025).
209. A Bayesian analysis for investigating the association between rs13266634 polymorphism in *SLC30A8* gene and type 2 diabetes / A. R. Soltanian, B. Hosseini, H. Mahjub [et al.] // *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. – 2020. – Vol. 19, N. 1. – P. 337—342. – DOI: 10.1007/s40200-020-00514-3.
210. Gene–Environment Interaction on Type 2 Diabetes Risk among Chinese Adults Born in Early 1960s / C. Song, W. Gong, C. Ding [et al.] // *Genes*. – 2022. – Vol. 13, N. 4. – P. 645. – DOI: 10.3390/genes13040645. – URL: <https://www.mdpi.com/2073-4425/13/4/645> (date of access: 14.03.2025).
211. ProDiGY Consortium. The first genome-wide association study for type 2 diabetes in youth: the Progress in Diabetes Genetics in Youth (ProDiGY) Consortium / S. Srinivasan, L. Chen, J. Todd [et al.] // *Diabetes*. – 2021. – Vol. 70, N. 4. – P. 996—1005. – DOI: 10.2337/db20-0443.
212. Stančáková A. Genetics of metabolic syndrome / A. Stančáková, M. Laakso // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2014. – Vol. 15, N. 4. – P. 243—252. – DOI: 10.1007/s11154-014-9293-9.
213. Stern J. H. Adiponectin, leptin, and fatty acids in the maintenance of metabolic homeostasis through adipose tissue crosstalk / J. H. Stern, J. M. Rutkowski, P. E. Scherer // *Cell metabolism*. – 2016. – Vol. 23, N. 5. – P. 770—784. – DOI: 10.1016/j.cmet.2016.04.011.
214. Early onset type 2 diabetes mellitus: an update / M. Strati, M. Moustaki, T. Psaltopoulou [et al.] // *Endocrine*. – 2024. – Vol. 85, N. 3. – P. 965—978. – DOI: 10.1007/s12020-024-03772-w.

215. Genetic underpinnings of fasting and oral glucose-stimulated based insulin sensitivity indices / S. Suleman, A. L. Madsen, L. H. Ängquist [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2024. – Vol. 109. – N. 11. – P. 2754—2763. – DOI: 10.1210/clinem/dgae275.

216. Association of *MC4R* (rs17782313) with diabetes and cardiovascular disease in Korean men and women / J. W. Sull, G. Kim, S. H. Jee [et al.] // *BMC Medical Genetics*. – 2020. – Vol. 21, N. 1. – P. 160. – DOI: 10.1186/s12881-020-01100-3. – URL: <https://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12881-020-01100-3> (date of access: 21.02.2025).

217. Genomic atlas of the human plasma proteome / B. B. Sun, J. C. Maranville, J. E. Peters [et al.] // *Nature*. – 2018. – Vol. 558, N. 7708. – P. 73—79. – DOI: 10.1038/s41586-018-0175-2.

218. Genetic drivers of heterogeneity in type 2 diabetes pathophysiology / K. Suzuki, K. Hatzikotoulas, L. Southam [et al.] // *Nature*. – 2024. – Vol. 627, N. 8003. – P. 347—357. – DOI: 10.1038/s41586-024-07019-6.

219. The human and rodent intestinal fatty acid binding protein genes. A comparative analysis of their structure, expression, and linkage relationships / D. A. Sweetser, E. H. Birkenmeier, I. J. Klisak [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 1987. – Vol. 262, N. 33. – P. 16060—16071. – DOI: 10.1016/S0021-9258(18)47696-X.

220. Szalanczy A. M. Genetic variation in satiety signaling and hypothalamic inflammation: merging fields for the study of obesity / A. M. Szalanczy, C. C. C. Key, L. C. S. Woods // *The Journal of nutritional biochemistry*. – 2022. – Vol. 101. – P. 108928. – DOI: 10.1016/j.jnutbio.2021.108928. – URL: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0955-2863\(21\)00348-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0955-2863(21)00348-X) (date of access: 18.02.2025).

221. Genetic risk, healthy lifestyle adherence, and risk of developing diabetes in the Japanese population / M. Takase, N. Nakaya, T. Nakamura [et al.] // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2024. – Vol. 31, N. 12. – P. 1717—1732. – DOI: 10.5551/jat.64906.

222. Influence of diabetes family history on the associations of combined genetic and lifestyle risks with diabetes in the Tohoku Medical Megabank Community-

Based Cohort study / M. Takase, N. Nakaya, T. Nakamura [et al.] // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2023. – Vol. 30, N. 12. – P. 1950—1965. – DOI: 10.5551/jat.64425.

223. Association of genetic variants for susceptibility to obesity with type 2 diabetes in Japanese individuals / F. Takeuchi, K. Yamamoto, T. Katsuya [et al.] // Diabetologia. – 2011. – Vol. 54, N. 6. – P. 1350—1359. – DOI: 10.1007/s00125-011-2086-8.

224. Polymorphisms identified through genome-wide association studies and their associations with type 2 diabetes in Chinese, Malays, and Asian-Indians in Singapore / J. T. Tan, D. P. Ng, S. Nurbaya [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2010. – Vol. 95, N. 1. – P. 390—397. – DOI: 10.1210/edrv.30.7.9999.

225. Transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) variations associated with earlier age-onset of type 2 diabetes in Thai patients / W. Tangjittipokin, N. Chongjarean, N. Plengvidhya [et al.] // Journal of genetics. – 2012. – Vol. 91, N. 2. – P. 251—255. – DOI: 10.1007/s12041-012-0176-0.

226. A systematic evaluation of the performance and properties of the UK Biobank Polygenic Risk Score (PRS) Release / D. J. Thompson, D. Wells, S. Selzam [et al.] // Plos one. – 2024. – Vol. 19, N. 9. – P. e0307270. – DOI: 10.1371/journal.pone.0307270. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0307270> (date of access: 04.02.2025).

227. Adipokines: masterminds of metabolic inflammation / H. Tilg, G. Ianiro, A. Gasbarrini [et al.] // Nature Reviews Immunology. – 2024. – P. 1—16. – DOI: 10.1038/s41577-024-01103-8.

228. FABP1 and FABP2 as markers of diabetic nephropathy / I. T. Tsai, C. C. Wu, W. C. Hung [et al.] // International journal of medical sciences. – 2020. – Vol. 17, N. 15. – P. 2338. – DOI: 10.7150/ijms.49078. – URL: <https://www.medsci.org/v17p2338.htm> (date of access: 18.07.2025).

229. Protein-altering variants associated with body mass index implicate pathways that control energy intake and expenditure in obesity / V. Turcot, Y. Lu, H. M. Highland [et al.] // *Nature genetics*. – 2018. – Vol. 50, N. 1. – P. 26—41. – DOI: 10.1038/s41588-017-0011-x.

230. Problems with using polygenic scores to select embryos / P. Turley, M. N. Meyer, N. Wang [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 385, N. 1. – P. 78—86. – DOI: 10.1056/NEJMsr2105065.

231. Smoking and Diabetes Factsheet. Centers for Disease Control and Prevention, Office on Smoking and Health // U.S. Department of Health and Human Services (USDHHS) : [website]. – 2025. – URL: <https://www.cdc.gov/tobacco/campaign/tips/diseases/diabetes.html> (date of access: 30. 07. 2025).

232. Polygenic type 2 diabetes prediction at the limit of common variant detection / J. L. Vassy, M. F. Hivert, B. Porneala [et al.] // *Diabetes*. – 2014. – Vol. 63, N. 6. – P. 2172—2182. – DOI: 10.2337/db13-1663.

233. *SLC30A8*, *CDKAL1*, *TCF7L2*, *KCNQ1* and *IGF2BP2* are associated with type 2 diabetes mellitus in Iranian patients / K. Vatankhah Yazdi, S. M. Kalantar, M. Houshmand, [et al.] // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. – 2020. – P. 897—906. – DOI: 10.2147/DMSO.S225968.

234. *TCF7L2* variant rs7903146 affects the risk of type 2 diabetes by modulating incretin action / D. T. Villareal, H. Robertson, G. I. Bell [et al.] // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59, N. 2. – P. 479—485. – DOI: 10.2337/db09-1169.

235. 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 / M. Vujkovic, J. M. Keaton, J. A. Lynch [et al.] // *Nature genetics*. – 2020. – Vol. 52, N. 7. – P. 680—691. – DOI: 10.1038/s41588-020-0637-y.

236. Association and functional study between *ADIPOQ* and metabolic syndrome in elderly Chinese Han population / Q. Wang, D. Ren, Y. Bi [et al.] // *Aging (Albany NY)*. – 2020. – Vol. 12, N. 24. – P. 25819. – DOI: 10.18632/aging.104203. – URL: <https://www.aging-us.com/article/104203/text> (date of access: 25.11.2024).

237. Association between" solute carrier family 30 member 8"(*SLC30A8*) gene polymorphism and susceptibility to type 2 diabetes mellitus in Chinese Han and minority populations: an updated meta-analysis / Y. Wang, L. Duan, S. Yu [et al.] // Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition. – 2018. – Vol. 27, N. 6. – P. 1374—1390. – DOI: 10.6133/apjcn.201811\_27(6).0025.

238. The utility of a type 2 diabetes polygenic score in addition to clinical variables for prediction of type 2 diabetes incidence in birth, youth and adult cohorts in an Indigenous study population / L. E. Wedekind, A. Mahajan, W. C. Hsueh [et al.] // Diabetologia. – 2023. – Vol. 66, N. 5. – P. 847—860. – DOI: 10.1007/s00125-023-05870-2.

239. Combining information from common type 2 diabetes risk polymorphisms improves disease prediction / M. N. Weedon, M. I. McCarthy, G. Hitman [et al.] // PLoS medicine. – 2006. – Vol. 3, N. 10. – P. e374. – DOI: 10.1371/journal.pmed.0030374. – URL: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0030374> (date of access: 11.03.2025).

240. Common polymorphism near the *MC4R* gene is associated with type 2 diabetes: data from a meta-analysis of 123,373 individuals / B. Xi, F. Takeuchi, G. R. Chandak [et al.] // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55, N. 10. – P. 2660—2666. – DOI: 10.1007/s00125-012-2655-5.

241. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) that are associated with obesity and type 2 diabetes among Asians: a systematic review and meta-analysis / K. Yanasegaran, J. Y. E. Ng, E. W. Chua [et al.] // Scientific Reports. – 2024. – Vol. 14, N. 1. – P. 20062. – DOI: 10.1038/s41598-024-70674-2. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-70674-2> (date of access: 13.06.2025).

242. Associations Between Obesity-Related Gene *MC4R* rs17782313 Locus Polymorphism and Components of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Yang, Q. Huang, H. Yu [et al.] // Metabolic Syndrome and Related Disorders. – 2024. – Vol. 22, N. 4. – P. 241—250. – DOI: 10.1089/met.2023.0221.

243. Variants in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus / K. Yasuda, K. Miyake, Y. Horikawa [et al.] // *Nature genetics*. – 2008. – Vol. 40, N. 9. – P. 1092—1097. – DOI: 10.1038/ng.207.

244. The melanocortin pathway and energy homeostasis: From discovery to obesity therapy / G. S. H. Yeo, D. H. M. Chao, A. M. Siegert [et al.] // *Molecular metabolism*. – 2021. – Vol. 48. – P. 101206. – DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101206. – URL: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212-8778\(21\)00046-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212-8778(21)00046-6) (date of access: 16.07.2025).

245. Relationship between circulating netrin-1 concentration, impaired fasting glucose, and newly diagnosed type 2 diabetes / J. Yim, G. Kim, B. W. Lee [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 691. – DOI: 10.3389/fendo.2018.00691. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2018.00691/full> (date of access: 22.04.2025).

246. Association between *MC4R* rs17782313 genotype and obesity: A meta-analysis / K. Yu, L. Li, L. Zhang [et al.] // *Gene*. – 2020. – Vol. 733. – P. 144372. – DOI: 10.1016/j.gene.2020.144372. – URL: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378-1119\(20\)30041-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378-1119(20)30041-X) (date of access: 12.06.2025).

247. Associations of *KCNQ1* polymorphisms with the risk of type 2 diabetes mellitus: an updated meta-analysis with trial sequential analysis / X. X. Yu, M. Q. Liao, Y. F. Zeng [et al.] // *Journal of diabetes research*. – 2020. – Vol. 2020, N. 1. – P. 7145139. – DOI: 10.1155/2020/7145139. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2020/7145139> (date of access: 15.08.2025).

248. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes / F. Zatterale, M. Longo, J. Naderi [et al.] // *Frontiers in physiology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 1607. – DOI: 10.3389/fphys.2019.01607. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2019.01607/full> (date of access: 22.04.2025).

249. The rs17782313 polymorphism near *MC4R* gene confers a high risk of obesity and hyperglycemia, while *PGC1 $\alpha$*  rs8192678 polymorphism is weakly correlated with glucometabolic disorder: a systematic review and meta-analysis / Y.

Zhang, S. Li, H. Nie [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1210455. – DOI: 10.3389/fendo.2023.1210455. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1210455/full> (date of access: 10.05.2025).

250. Associations between *KCNQ1* and *ITIH4* gene polymorphisms and infant weight gain in early life / Y. Zhang, H. Mei, K. Xu [et al.] // *Pediatric Research*. – 2022. – Vol. 91, N. 5. – P. 1290—1295. – DOI: 10.1038/s41390-021-01601-8.

251. A variation in *KCNQ1* gene is associated with repaglinide efficacy on insulin resistance in Chinese Type 2 Diabetes Mellitus Patients / X. Zhou, J. Zhu, Z. Bao [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6, N. 1. – P. 37293. – DOI: 10.1038/srep37293. – URL: <https://www.nature.com/articles/srep37293> (date of access: 25.03.2035).

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Таблица 1 – Исследуемые ВНП генов и их возможный вклад в развитие СД2 .....	71
Таблица 2 – Частоты генотипов и аллелей ВНП rs7903146 гена <i>TCF7L2</i> в группе СД2 и контрольной группе.....	78
Таблица 3 – Частоты генотипов и аллелей ВНП rs7903146 гена <i>TCF7L2</i> в группе СД2 и контрольной группе разделенных по полу .....	80
Таблица 4 – Частоты генотипов и аллелей ВНП rs7903146 гена <i>TCF7L2</i> в группе СД2 и контрольной группе разделенных по возрасту.....	83
Таблица 5 – Частоты генотипов и аллелей ВНП rs7903146 гена <i>TCF7L2</i> в группе СД2 и контрольной группе разделенных по полу и возрасту .....	86
Таблица 6 – Регрессионная модель прогноза развития СД2 в течение 10 лет с включением в шкалу риска Мустафиной С. В. генотипов ВНП rs7903146 гена <i>TCF7L2</i> .....	91
Таблица 7 – Коэффициенты парной корреляции между переменными у мужчин и женщин .....	93
Таблица 8 – Модели прогноза развития СД2 в течение 10 лет наблюдения у мужчин и женщин г. Новосибирска .....	94
Таблица 9 – Частоты генотипов и аллелей ВНП rs13266634 гена <i>SLC30A8</i> в группе СД2 и контрольной группе.....	96
Таблица 10 – Частоты генотипов ВНП rs13266634 гена <i>SLC30A8</i> в группе СД2 и контрольной группе разделенных по полу.....	98
Таблица 11 – Частоты генотипов и аллелей ВНП rs13266634 гена <i>SLC30A8</i> в группе СД2 и контрольной группе у женщин 55 лет и старше .....	100
Таблица 12 – Регрессионная модель прогноза развития СД2 у женщин в течение 10 лет с включением в шкалу риска Мустафиной С. В. генотипов ВНП rs13266634 гена <i>SLC30A8</i> .....	101
Таблица 13 – Модели прогноза развития СД2 в течение 10 лет наблюдения у мужчин и женщин г. Новосибирска .....	102

Таблица 14 – Частоты генотипов и аллелей ВПП rs1799883 гена <i>FABP2</i> в группе СД2 и контрольной группе.....	105
Таблица 15 – Частоты генотипов и аллелей ВПП rs17782313 гена <i>MC4R</i> в группе СД2 и контрольной группе.....	108
Таблица 16 – Частоты генотипов и аллелей ВПП rs6773957 гена <i>ADIPOQ</i> в группе СД2 и контрольной группе.....	110
Таблица 17 – Частоты генотипов и аллелей ВПП rs2237892 гена <i>KCNQ1</i> в группе СД2 и контрольной группе.....	112
Рисунок 1 – Сравнение частот генотипов ВПП rs7903146 гена <i>TCF7L2</i> в группе СД2 и контрольной группе.....	79
Рисунок 2 – Сравнение частот генотипов ВПП rs7903146 гена <i>TCF7L2</i> в группе СД2 и контрольной группе у мужчин.....	81
Рисунок 3 – Сравнение частот генотипов ВПП rs7903146 гена <i>TCF7L2</i> в группе СД2 и контрольной группе у женщин.....	82
Рисунок 4 – Сравнение частот генотипов ВПП rs7903146 гена <i>TCF7L2</i> в группе СД2 и контрольной группе у лиц младше 55 лет.....	84
Рисунок 5 – Сравнение частот генотипов ВПП rs7903146 гена <i>TCF7L2</i> в группе СД2 и контрольной группе у лиц 55 лет и старше.....	85
Рисунок 6 – Сравнение частот генотипов ВПП rs7903146 гена <i>TCF7L2</i> в группе СД2 и контрольной группе у мужчин младше 55 лет.....	87
Рисунок 7 – Сравнение частот генотипов ВПП rs7903146 гена <i>TCF7L2</i> в группе СД2 и контрольной группе у мужчин 55 лет и старше.....	88
Рисунок 8 – Сравнение частот генотипов ВПП rs7903146 гена <i>TCF7L2</i> в группе СД2 и контрольной группе у женщин младше 55 лет.....	89
Рисунок 9 – Сравнение частот генотипов ВПП rs7903146 гена <i>TCF7L2</i> в группе СД2 и контрольной группе у женщин 55 лет и старше.....	90
Рисунок 10 – Регрессионная модель прогноза развития СД2 в течение 10 лет с включением в шкалу риска Мустафиной С. В. генотипов ВПП rs7903146 гена <i>TCF7L2</i> .....	92

Рисунок 11 – Сравнение частот генотипов ВНП rs13266634 гена <i>SLC30A8</i> в группе СД2 и контрольной группе.....	97
Рисунок 12 – Сравнение частот генотипов rs13266634 гена <i>SLC30A8</i> в группе СД2 и контрольной группе у женщин.....	99
Рисунок 13 – Сравнение частот генотипов ВНП rs13266634 гена <i>SLC30A8</i> в группе СД2 и контрольной группе у женщин 55 лет и старше.....	100
Рисунок 14 – Регрессионная модель прогноза развития СД2 у женщин в течение 10 лет с включением в шкалу риска Мустафиной С. В. генотипов ВНП rs13266634 гена <i>SLC30A8</i> .....	102
Рисунок 15 – Сравнение частот генотипов ВНП rs1799883 гена <i>FABP2</i> в группе СД2 и контрольной группе.....	106
Рисунок 16 – Сравнение частот генотипов ВНП rs17782313 гена <i>MC4R</i> в группе СД2 и контрольной группе.....	108
Рисунок 17 – Сравнение частот генотипов ВНП rs6773957 гена <i>ADIPOQ</i> в группе СД2 и контрольной группе.....	110
Рисунок 18 – Сравнение частот генотипов ВНП rs2237892 гена <i>KCNQ1</i> в группе СД2 и контрольной группе.....	112