

# Ассоциация полиморфизмов генов *TCF7L2*, *FABP2*, *KCNQ1*, *ADIPOQ* с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа

Е.С. Мельникова<sup>1</sup>, О.Д. Рымар<sup>1</sup>, А.А. Иванова<sup>1</sup>, С.В. Мустафина<sup>1</sup>, М.Ю. Шапкина<sup>1</sup>, М. Bobak<sup>2</sup>, С.К. Малютина<sup>1</sup>, М.И. Воевода<sup>1</sup>, В.Н. Максимов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия;

<sup>2</sup>Отдел эпидемиологии и общественного здоровья Университетского колледжа Лондона, Лондон, Соединенное Королевство

## Резюме

**Цель.** Изучить возможность использования в популяции г. Новосибирска в качестве маркеров прогноза развития сахарного диабета 2-го типа (СД 2) полиморфизмов генов *TCF7L2*, *FABP2*, *KCNQ1*, *ADIPOQ*.

**Материалы и методы.** На основе проспективного наблюдения репрезентативной популяционной выборки жителей Новосибирска (НАПИЕ) сформированы 2 группы по принципу «случай–контроль» (случай – лица, у которых за 10 лет наблюдения выявлен СД 2, и контроль – лица, у которых за 10-летний период не развились нарушения углеводного обмена). Группа СД 2 ( $n=443$ , средний возраст  $56,2\pm 6,7$  года, мужчины – 29,6%, женщины – 70,4%), группа контроля ( $n=532$ , средний возраст  $56,1\pm 7,1$  года, мужчины – 32,7%, женщины – 67,3%). ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Статистическая обработка проведена с использованием программного пакета SPSS 16.0.

**Результаты и обсуждение.** Не обнаружено значимого влияния rs1799883 гена *FABP2*, rs2237892 гена *KCNQ1* и rs6773957 гена *ADIPOQ* на риск развития СД 2. Генотипы TT и TC rs7903146 гена *TCF7L2* являются генотипами риска развития СД 2 (относительный риск – ОР 3,90, 95% доверительный интервал – ДИ 2,31–6,61,  $p<0,001$ ; ОР 1,86, 95% ДИ 1,42–2,43,  $p<0,001$  соответственно). Генотип CC rs7903146 гена *TCF7L2* ассоциирован с протективным эффектом в отношении СД 2 (ОР 0,37, 95% ДИ 0,29–0,49,  $p<0,001$ ). При включении в модель оценки риска развития СД 2 rs7903146 гена *TCF7L2* он сохраняет свою значимость и у мужчин, и у женщин.

**Заключение.** Полиморфизм rs7903146 гена *TCF7L2* подтвердил свою ассоциацию с прогнозом развития СД 2, что указывает на возможность его рассмотрения в качестве кандидата на внесение в рискметр СД 2. Разработаны варианты рискметров для оценки прогноза развития СД 2 у мужчин и женщин в возрасте 45–69 лет в течение 10 лет наблюдения. Ассоциация с прогнозом развития СД 2 полиморфизмов rs1799883 гена *FABP2*, rs2237892 гена *KCNQ1* и rs6773957 гена *ADIPOQ* – не обнаружена.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, однонуклеотидный полиморфизм, rs7903146, *TCF7L2*, rs1799883, *FABP2*, rs2237892, *KCNQ1*, rs6773957, *ADIPOQ*, прогноз, рискметр.

Для цитирования: Мельникова Е.С., Рымар О.Д., Иванова А.А. и др. Ассоциация полиморфизмов генов *TCF7L2*, *FABP2*, *KCNQ1*, *ADIPOQ* с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа. Терапевтический архив. 2020; 92 (10): 40–47. DOI: 10.26442/00403660.2020.10.000393

## Association of polymorphisms of genes *TCF7L2*, *FABP2*, *KCNQ1*, *ADIPOQ* with the prognosis of the development of type 2 diabetes mellitus

E.S. Mel'nikova<sup>1</sup>, O.D. Rymar<sup>1</sup>, A.A. Ivanova<sup>1</sup>, S.V. Mustafina<sup>1</sup>, M.Ju. Shapkina<sup>1</sup>, M. Bobak<sup>2</sup>, S.K. Maljutina<sup>1</sup>, M.I. Voevoda<sup>1</sup>, V.N. Maksimov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia;

<sup>2</sup>Department of Epidemiology & Public Health, University College London, London, United Kingdom

**Aim.** To study the possibility of using polymorphisms of genes *TCF7L2*, *FABP2*, *KCNQ1*, *ADIPOQ* as markers for predicting the development of type 2 diabetes mellitus (T2D) in the population of Novosibirsk.

**Materials and methods.** On the basis of prospective observation of a representative population sample of residents of Novosibirsk (NAPIE), 2 groups were formed according to the “case-control” principle (case – people who had diabetes mellitus 2 over 10 years of observation, and control – people who did not developed disorders of carbohydrate metabolism). T2D group ( $n=443$ , mean age  $56.2\pm 6.7$  years, men – 29.6%, women – 70.4%), control group ( $n=532$ , mean age  $56.1\pm 7.1$  years, men – 32.7%, women – 67.3%). DNA was isolated by phenol-chloroform extraction. Genotyping was performed by the method of polymerase chain reaction with subsequent analysis of restriction fragment length polymorphism, polymerase chain reaction in real time. Statistical processing was carried out using the SPSS 16.0 software package.

**Results and discussion.** No significant effect of rs1799883 of the *FABP2* gene, rs2237892 of the *KCNQ1* gene, and rs6773957 of the *ADIPOQ* gene on the risk of developing T2D was found. Genotypes TT and TC rs7903146 of the *TCF7L2* gene are genotypes for the risk of developing T2D (relative risk – RR 3.90, 95% confidence interval – CI 2.31–6.61,  $p<0.001$ ; RR 1.86, 95% CI 1.42–2.43,  $p<0.001$ , respectively). The CC genotype rs7903146 of the *TCF7L2* gene is associated with a protective effect against T2D (RR 0.37, 95% CI 0.29–0.49,  $p<0.001$ ). When the *TCF7L2* gene is included in the model for assessing the risk of developing T2D rs7903146, it retains its significance in both men and women.

**Conclusion.** The rs7903146 polymorphism of the *TCF7L2* gene confirmed its association with the prognosis of the development of T2D, which indicates the possibility of considering it as a candidate for inclusion in a diabetes risk meter. Variants of risk meters have been developed to assess the prognosis of the development of diabetes mellitus 2 in men and women aged 45–69 years during 10 years of follow-up. The association with the prognosis of the development of T2D polymorphisms rs1799883 of the *FABP2* gene, rs2237892 of the *KCNQ1* gene and rs6773957 of the *ADIPOQ* gene was not found.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, single nucleotide polymorphism, rs7903146, *TCF7L2*, rs1799883, *FABP2*, rs2237892, *KCNQ1*, rs6773957, *ADIPOQ*, prognosis, risk meter.

For citation: Mel'nikova E.S., Rymar O.D., Ivanova A.A., et al. Therapeutic Archive. 2020; 92 (10): 40–47. DOI: 10.26442/00403660.2020.10.000393

АГ – артериальная гипертензия  
 АД – артериальное давление  
 ДИ – доверительный интервал  
 ИМТ – индекс массы тела  
 ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
 ОБ – окружность бедер  
 ОНП – однонуклеотидные полиморфизмы  
 ОР – относительный риск  
 ОТ – окружность талии

СД 2 – сахарный диабет 2-го типа  
 ТГ – триглицериды  
 ХС – холестерин  
 FINDRISK (Finnish Diabetes Risk Score) – финская шкала риска  
 HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) – международный проект  
 MODY (maturity onset diabetes of the young) – генетически обусловленные формы сахарного диабета, характеризующиеся ауто-сомно-доминантным типом наследования

## Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) является социально значимым заболеванием, в течение последних лет отмечается рост распространенности СД 2. По данным Международной федерации диабета (IDF Diabetes Atlas 8th Edition), среди взрослых в возрасте 20–79 лет в 2017 г. отмечено приблизительно 425 млн случаев диабета. За счет расширения возрастного диапазона от 18 до 99 лет это число возрастает до 451 млн случаев диабета. Ожидается, что к 2045 г. эти цифры увеличатся до 629 млн человек, что равняется 9,9% населения, которые будут жить с диабетом (в возрастном интервале 20–79 лет). В 2017 г. в мире среди лиц в возрасте 20–99 лет около 5 млн смертей связано с диабетом [1].

По данным анализа базы данных Федерального регистра СД 81-го региона Российской Федерации, включенных в систему онлайн-регистра на 31.12.2017, общая численность пациентов с СД на 31.12.2017 составила 4 498 955 (3,06% населения РФ), из них с СД 2 – 92,1% (4,15 млн). Распределение мужчин/женщин: СД 2 – 29/71%. По мере увеличения возраста снижается доля мужчин. Число пациентов >65 лет с СД 2 – 2 271,5 тыс. (54,7% от общего количества СД 2). Распространенность СД 2013→2017 гг.: СД 2 – 2455,3→2775,6/100 тыс. Смертность: СД 2 – 68,4/100 тыс. Таким образом, в РФ в анализируемый период 2013–2017 гг. сохраняются рост распространенности СД и снижение регистрируемой заболеваемости; отмечаются увеличение продолжительности жизни при СД 2; снижение уровня смертности вследствие диабетических ком при СД 1 и стабильные показатели смертности от сердечно-сосудистых

причин (инфаркт, инсульт, сердечно-сосудистая недостаточность) и хронической почечной недостаточности при обоих типах СД; стойкое улучшение показателей компенсации углеводного обмена [2].

В онлайн-каталоге генов и генетических заболеваний человека OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) при поиске по ключевому слову «diabetes» находится более 965 рефератов [3]. Это рефераты как по генам, так и по фенотипам. В базе данных HuGE Navigator содержится информация о 3710 генах, проверенных на ассоциацию с СД 2 [4]. 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. Интересные работы ведутся по верификации типов СД, так как наряду с 1 и 2-м типами СД существуют более редкие наследственные формы СД, в том числе MODY. MODY (maturity onset diabetes of the young) – генетически обусловленные формы СД, характеризующиеся ауто-сомно-доминантным типом наследования. Молекулярно-генетическое исследование при подозрении на MODY проводится с целью верификации диагноза и определения подтипа MODY, а также для определения врачебной тактики ведения пациента, прогнозирования исхода заболевания и его осложнений в зависимости от выявленного подтипа MODY. Поиск мутации, вызвавшей развитие MODY, также важен с точки зрения раннего выявления MODY у ближайших родственников пробанда и проведения соответствующей терапии заболевания и профилактики его осложнений [2].

Известно много внешних факторов и генетических маркеров, которые способствуют развитию СД 2. Большинство генов, в которых локализованы эти полиморфизмы, влияет на секрецию инсулина, хотя точные молекулярные механизмы остаются в значительной степени неизвестными [5]. Большинство выполненных исследований направлено на изучение вклада отдельных факторов в развитие СД 2. 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 [6].

В 2005 г. финскими исследователями проведена валидизация Финской шкалы риска – FINDRISK (Saaristo, 2005) в рамках 10-летнего проспективного исследования FINDRISK (Finnish Diabetes Risk Score), которая включила такие параметры, как возраст 45–65 лет, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), прием гипотензивных препаратов, анамнез повышенного уровня глюкозы в крови, физическая

### Сведения об авторах:

*Рымар Оксана Дмитриевна* – д.м.н., зав. лаб. клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ – филиала ФГБНУ ИЦиГ. ORCID: 0000-0003-4095-0169

*Иванова Анастасия Андреевна* – к.м.н., мл. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ФГБНУ ИЦиГ. ORCID: 0000-0002-9460-6294

*Мустафина Светлана Владимировна* – д.м.н., ст. науч. сотр. лаб. клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ – филиала ФГБНУ ИЦиГ. ORCID: 0000-0003-4716-876X

*Шапкина Марина Юрьевна* – мл. науч. сотр. лаб. этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ – филиала ФГБНУ ИЦиГ. ORCID: 0000-0002-8577-8801

*Бобак Мартин (Bobak Martin)* – проф. эпидемиологии, зам. рук. отд. эпидемиологии и общественного здоровья Университетского колледжа. ORCID: 0000-0003-2357-5918

*Малютина Софья Константиновна* – д.м.н., проф., зав. лаб. этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ – филиала ФГБНУ ИЦиГ. ORCID: 0000-0001-6539-0466

*Воевода Михаил Иванович* – акад. РАН, д.м.н., проф., НИИТПМ – филиал ФГБНУ ИЦиГ. ORCID: 0000-0001-9425-413X

*Максимов Владимир Николаевич* – д.м.н., проф., зав. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ФГБНУ ИЦиГ. ORCID: 0000-0002-7165-4496

### Контактная информация:

*Мельникова Елизавета Сергеевна* – ординатор НИИТПМ – филиала ФГБНУ ИЦиГ. Тел.: +7(923)709-78-80; e-mail: jarinaleksi@list.ru; ORCID: 0000-0002-9033-1588

активность и ежедневное употребление фруктов, ягод и овощей. Включение в шкалу некоторых биохимических (уровни триглицеридов – ТГ, липопротеидов высокой плотности – ЛПВП, аланинаминотрансферазы, адипонектина) и 20 генетических маркеров риска СД 2 у мужчин Финляндии не улучшили модель [7].

В 2016 г. С.В. Мустафиной валидизирована шкала риска FINDRISK для сибирской популяции. Шкала включила такие факторы риска, как: ИМТ (25–30 и >30 кг/м<sup>2</sup>), наличие артериальной гипертензии (АГ) в анамнезе, артериальное давление (АД) >140/90 мм рт. ст., ГН2 (гипергликемия натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л + лица с нормогликемией, получающие лечение по СД 2), гипертриглицеридемии, гипохолестеринемии ЛПВП, наследственный анамнез по СД 2. При валидации шкалы риска FINDRISK получены данные, характеризующие хорошее качество модели, однако не все факторы риска, входящие в данную шкалу, широко распространены у лиц с вновь возникшим СД 2, а частота вновь возникшего диабета в группе очень высокого риска (5-я группа) отмечена ниже прогнозируемой в Финляндии: 22,6% против 50%. Остается открытым вопрос поиска факторов риска с выраженным вкладом в развитие СД 2 в сибирской популяции [8].

В немецком Институте питания человека на основе данных Европейского проспективного исследования рака и питания (EPIC-Potsdam – European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition – Potsdam Study) разработана шкала риска диабета (Diabetes Risk Score). Попытки включения в данную модель генетических маркеров риска СД 2 не улучшили точность прогноза. Однако немецкие ученые предполагают, что включение однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в шкалу риска может иметь важное диагностическое значение относительно людей с уже выраженными факторами риска, такими как пожилой возраст, ожирение и отягощенный семейный анамнез [9].

При проспективном исследовании на базе Центра общественного здравоохранения в Японии полиморфизмы rs2206734 гена *CDKAL1*, rs2206734 гена *CDKAL1*, rs2383208 гена *CDKN2A/B* и rs2237892 гена *KCNQ1* 11 исследуемых ОНП, связанных с СД 2, улучшили фенотипическую шкалу риска СД 2, включающую возраст, пол и ИМТ, однако утратили значимость при включении в модель биохимических признаков [10].

При исследовании швейцарской популяции включение 17 ОНП, ассоциированных с СД 2, в шкалу риска, учитывающую возраст, ИМТ, семейный анамнез диабета, уровни ТГ, ЛПВП, не улучшило прогноз [11].

В рамках Фремингемского исследования (Framingham Offspring Study) 18 ОНП, связанных с диабетом, показали незначительное улучшение прогноза при включении в риск-метр, учитывающий возраст, пол, семейный анамнез, ИМТ, уровень глюкозы натощак, систолическое АД, ТГ, ЛПВП [12].

Аналогичные данные получены относительно шведского и финского населения при включении в шкалу риска СД 2 16 ОНП генов *TCF7L2*, *PPARG*, *FTO*, *KCNJ11*, *NOTCH2*, *WFS1*, *CDKAL1*, *IGF2BP2*, *SLC30A8*, *JAZF1* и *HHEX* [13].

Таким образом, остается нерешенной проблема оценки совокупного риска развития заболевания на основе учета комплекса факторов. Точность прогноза имеющихся риск-метров без учета генетических аспектов развития СД 2 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 молеку-

лярно-генетических маркеров повышенного риска развития СД 2.

**Цель исследования** – изучить возможность использования в качестве маркеров прогноза развития СД 2 в течение 10-летнего периода наблюдения в модели риск-метра ОНП rs7903146 гена *TCF7L2*, rs1799883 гена *FABP2*, rs2237892 гена *KCNQ1*, rs6773957 гена *ADIPOQ*.

## Материалы и методы

Исходная популяционная выборка сформирована в рамках международного проекта HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) в 2003–2005 гг. В течение 10 лет в наблюдаемой когорте проводился сбор данных о новых случаях СД 2 на основе двух источников информации: при проведении повторного скрининга той же выборки в 2007–2008 гг. и на основе данных о наблюдаемой когорте из Новосибирского городского регистра СД 2 в течение 2003–2014 гг. В программу обследования исходной репрезентативной выборки мужчин и женщин, сформированной в 2003–2005 гг. включены: регистрация социально-демографических данных; клиническое обследование, стандартный опросник по курению; антропометрия (рост, масса тела, ОТ и окружность бедер – ОБ), измерение АД; исследование биохимических показателей сыворотки крови (общий холестерин – ХС, ХС ЛПВП, ТГ, глюкоза сыворотки крови натощак). Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ. Все обследованные давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования построен по принципу «случай–контроль» на основе данных проспективного наблюдения популяционной выборки, сформированной на материале кросс-секционного одномоментного международного исследования HAPIEE: случай – лица, у которых за 10 лет наблюдения выявлен новый случай СД 2, и контроль – лица, у которых за 10-летний период не развились нарушения углеводного обмена. Для постановки диагноза СД 2 использованы критерии Всемирной организации здравоохранения (1999 г.): уровень глюкозы крови натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л однократно, после 8-часового голодания. Также в группу с СД 2 вошли лица с уровнем глюкозы крови натощак <7,0 ммоль/л на момент исследования, но имеющие СД 2 в анамнезе и получающие лечение.

Выделение ДНК из крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. Выбор генов-кандидатов определялся известными данными о связи их полиморфизмов с СД 2. Также при выборе генов-кандидатов учитывались возможные механизмы их реализации в патогенезе СД 2. Детекцию полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* и полиморфизма rs7903146 гена *FABP2* проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Для генотипирования rs7903146 гена *TCF7L2* использовали праймеры: 5'-TAGAG-CGCTA-AGCAC-TTTT-AGGTA-3'(F) и 5'-TTGCC-TTCCC-TGTA-CTGTG-3'(R). Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 33 цикла, включающих денатурацию 95°C 30 с, отжиг праймеров 58°C 30 с и элонгацию 72°C 30 с. Рестрикцию проводили с 5 ед. рестриктазы Rsa I («СибЭнзим», Новосибирск) при 37°C в течение 16 ч. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом электрофореза в 4% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием. Размер продукта амплификации составлял 96 п.н. После проведения рестрикции при генотипе ТТ детек-

Таблица 1. Частоты генотипов изучаемых полиморфизмов в группах с СД и без него

Ген	Генотип	Группа СД 2		Контрольная группа	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<i>FABP2</i>	Thr/Thr (AA)	48	10,8	51	9,6
	Ala/Thr (GA)	203	45,8	235	44,2
	Ala/Ala (GG)	192	43,3	246	46,2
<i>KCNQ1</i>	CC	403	91,0	479	90,2
	CT	39	8,8	50	9,4
	TT	1	0,2	1	0,2
<i>ADIPOQ</i>	AA	62	14,0	68	12,8
	AG	190	43,0	261	49,0
	GG	190	43,0	203	38,2
<i>TCF7L2</i>	TT	57	13,5	20	3,8
	CT	190	45,0	159	30,6
	CC	175	41,5	341	65,6

тировался продукт 96 п.н., при генотипе CC – продукт 72 п.н., при гетерозиготном генотипе CT – продукты 96 п.н. и 72 п.н.

Для генотипирования rs7903146 гена *FABP2* использовали модифицированную методику S. Abbas и соавт. (2015 г.) [14], праймеры: 5'-ACAGGTGTAAATATAGTGAAAAG-3'(F) и 5'-TACCSTGAGTTCAGTCCCGTC-3'(R). Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 33 цикла, включающих денатурацию 95°C 30 с, отжиг праймеров 56°C 30 с, элонгацию 72°C 30 с. Рестрикцию проводили с 5 ед. рестриктазы BstHNI I («СибЭнзим», Новосибирск) при 50°C в течение 16 ч. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом электрофореза в 4% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием. Размер продукта амплификации составлял 180 п.н. После проведения рестрикции при генотипе AA детектировался продукт 180 п.н., при генотипе GG – продукт 99 п.н., 81 п.н., при гетерозиготном генотипе AG все перечисленные продукты: 180 п.н., 99 п.н., 81 п.н.

Полиморфизмы rs2237892 гена *KCNQ1* и rs6773957 гена *ADIPOQ* тестировали с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы-производителя (зонды «TaqMan», Applied Biosystems, USA) на приборе «StepOnePlus» (Applied Biosystems, USA).

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистических программ SPSS 16.0. Оценку соответствия частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга проводили с использованием критерия  $\chi^2$ . Достоверность различий частот генотипов между группой СД 2 и контрольной группой рассчитывали с использованием критерия  $\chi^2$  по Пирсону и точного двустороннего критерия Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. В качестве уровня значимости использовали  $p < 0,05$ . Для составления статистических моделей оценки риска применялась бинарная логистическая регрессия с функцией последовательного включения и исключения признаков. Выполнен анализ частот генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов генов (*TCF7L2*, *FABP2*, *KCNQ1*, *ADIPOQ*) в группе СД 2 и группе контроля. Дополнительно эти частоты оценивались отдельно у мужчин и женщин в возрасте до 55 лет и в 55 лет и старше. Также проведен мультивариантный логистический регрессионный анализ с включением исследуемых полиморфизмов генов и факторов риска (в виде непрерывных переменных) из модели С.В. Мустафиной [9] отдельно для мужчин и женщин.

## Результаты

Группа СД 2 составила 443 человека (29,6% мужчин и 70,4% женщин), средний возраст  $56,2 \pm 6,7$  года, с подтвержденным диагнозом нового случая СД 2. В качестве контроля отобраны 532 человека (32,7% мужчин и 67,3% женщин) с отсутствием диабета, средний возраст  $56,1 \pm 7,1$  года.

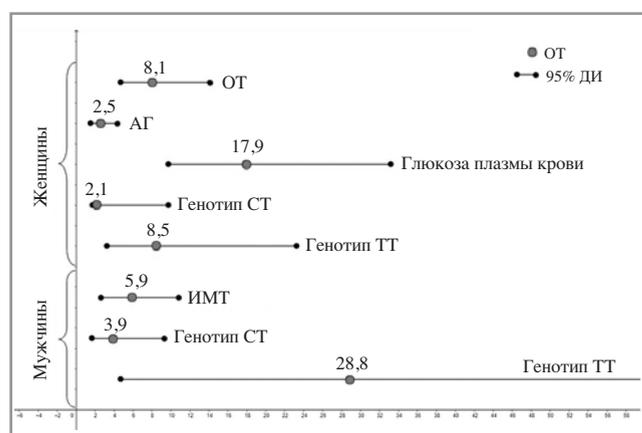
Наблюдаемые частоты генотипов ОНП rs7903146 гена *TCF7L2*, rs1799883 гена *FABP2*, rs2237892 гена *KCNQ1*, rs6773957 гена *ADIPOQ* в контрольной группе соответствуют ожидаемым частотам согласно равновесию Харди–Вайнберга ( $\chi^2=0,07$ ,  $\chi^2=1,24$ ,  $\chi^2=0,07$ ,  $\chi^2=1,26$  соответственно).

По частотам генотипов и аллелей полиморфизмов rs1799883 гена *FABP2*, rs2237892 гена *KCNQ1* и rs6773957 гена *ADIPOQ* не выявлено статистически значимых различий между группами, в том числе и при разделении по полу и возрасту ( $p > 0,05$ ); табл. 1. Однако установлено, что носительство аллеля А полиморфизма rs1799883 гена *FABP2* ассоциировано с повышенным уровнем глюкозы плазмы крови у мужчин по сравнению с носителями генотипа GG ( $p=0,027$ ; со стандартизацией по возрасту).

При сравнении группы СД 2 и контрольной группы по частотам генотипов полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* найдены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). В группе СД 2 частота носителей генотипа TT и CT значимо больше, чем в группе контроля. Риск развития СД 2 в 3,9 раза выше у носителей генотипа TT (отношение шансов 3,90, 95% доверительный интервал – ДИ 2,31–6,61,  $p < 0,001$ ) по сравнению с носителями двух других генотипов. Риск развития СД 2 в 1,86 раза выше у носителей генотипа CT (отношение шансов 1,86, 95% ДИ 1,42–2,43,  $p < 0,001$ ) по сравнению с носителями двух других генотипов. Также найдено достоверное снижение доли гомозигот CC в группе СД 2, относительный риск (ОР) 0,37 (95% ДИ 0,29–0,49,  $p < 0,001$ ), что говорит о его условно протективном эффекте в отношении СД 2 (табл. 2). При разделении групп по полу и возрасту протективный эффект генотипа CC сохранился. Гомозиготный генотип TT ассоциирован с повышенным риском СД 2 у женщин любых возрастных групп и мужчин 55 лет и старше, а гетерозиготный генотип CT ассоциирован с риском СД 2 у всех женщин и мужчин моложе 55 лет. Следует отметить, что риск развития СД 2 у носителей генотипа TT до 55 лет в 6,5 раза выше по сравнению с носителями двух других генотипов (95% ДИ 2,63–15,92,  $p < 0,001$ ).

**Таблица 2.** Частоты генотипов полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* в группах мужчин и женщин с СД 2 и без него, до 55 лет и после

Генотип	Мужчины				Женщины			
	СД 2		контроль		СД 2		контроль	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
ТТ	13	10	5	3	44	15	15	4,3
СТ	62	48	48	29	128	44	111	31,4
СС	55	42	114	68	120	41	227	64,3
	До 55 лет				До 55 лет			
ТТ	6	9	3	4	22	14,3	7	3,6
СТ	35	53	22	30	68	44,2	60	31,4
СС	25	38	51	66	64	41,5	124	65
	55 лет и старше				55 лет и старше			
ТТ	7	11	2	2,2	22	16	12	7,4
СТ	27	42,2	26	28,6	60	43,5	48	29,6
СС	30	46,8	63	69,2	56	40,5	102	63



**Регрессионная модель прогноза развития СД 2 в течение 10 лет с включением в шкалу риска С.В. Мустафиной генотипов полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2*.**

У мужчин в контроле с возрастом уменьшается доля носителей генотипа ТТ (с 4 до 2,2%) с параллельным ростом в группе с СД 2 (с 9 до 11%). Эти разнонаправленные изменения приводят к тому, что у мужчин с СД 2 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 СД 2 у мужчин – носителей генотипа ТТ возрастает. А у женщин противоположная тенденция: с СД 2 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 СД 2 у женщин – носительниц генотипа ТТ снижается (см. табл. 2).

При проведении мультивариантного логистического регрессионного анализа, включающего генотипы изучаемых полиморфизмов генов в модель шкалы риска развития СД 2 С.В. Мустафиной, использовались пороговые значения факторов риска. У мужчин в конечный вариант модели риска СД 2 в качестве независимых факторов риска вошли: 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, АГ –  $\geq 150/90$  мм рт. ст. У женщин в окончательную модель риска развития СД 2 вошли предикторы, отличные от выявленных у мужчин: ОТ (Cut-off)  $\geq 95$  см, глюкоза (Cut-off)  $\geq 5,7$  ммоль/л, ТГ (Cut-off)  $\geq 1,5$  ммоль/л, АГ  $\geq 135/90$  мм

рт. ст., ИМТ (Cut-off)  $\geq 32$  кг/м<sup>2</sup> [9]. При включении в модель полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* при мультивариантном логистическом регрессионном анализе сохранили свое прогностическое значение у мужчин ИМТ ( $p < 0,001$ ) и глюкоза ( $p < 0,001$ ), у женщин – концентрация глюкозы в крови ( $p < 0,001$ ), АГ ( $p = 0,001$ ) и ОТ ( $p < 0,001$ ). Генотипы ТТ и СТ также сохранили свою прогностическую значимость как у мужчин, так и у женщин, причем добавление генотипов в модель улучшило точность прогноза (см. рисунок).

Кроме модели, основанной на переменных с отрезными точками (С.В. Мустафиной), использован другой подход с минимумом категориальных (качественных) переменных: АГ, семейная история СД 2 и генотипы rs7903146. При унивариантном анализе ОР развития СД 2 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 СД у женщин повышает ОР развития СД 2 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, глюкоза, систолическое, диастолическое и пульсовое АД, частота сердечных сокращений, ОТ и ОБ, соотношение талии/бедра, общий ХС, ХС ЛПВП, ХС липопротеидов низкой плотности, ТГ,  $\gamma$ -глутамил-транспептидаза, ИМТ, индекс атерогенности. С помощью методов факторного и корреляционного анализа определили влияние каждого из показателей на вероятность развития СД 2 в течение 10 лет с момента осмотра, отдельно у мужчин и женщин. В табл. 3 приведены значения коэффициентов парной корреляции по Спирмену между зависимой (СД 2) переменной и независимыми количественными переменными.

Как следует из табл. 3, имеется хорошая корреляция независимых переменных с зависимой переменной СД 2. Статистическая значимость всех корреляций, представленных в табл. 3, –  $< 0,001$ . Однако задача по построению модели усложняется значительной корреляцией независимых переменных между собой. Из всех показателей отобрали 3 следующих показателя для мужчин: глюкоза, ИМТ, генотип rs7903146 гена *TCF7L2* (процент правильных предсказаний – 88,0) и 6 показателей для женщин: глюкоза, возраст, АГ, генотипы rs7903146, ТГ, ОТ (процент правильных предсказаний – 85,1); табл. 4.

Таблица 3. Коэффициенты парной корреляции между переменными у мужчин и женщин

	СД 2	Глюкоза	ИМТ	ОТ	ОТ/ОБ	ТГ
Мужчины						
СД 2	1					
Глюкоза	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						
СД 2	1					
Глюкоза	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

Таблица 4. Модели прогноза развития СД 2 в течение 10 лет наблюдения у мужчин и женщин г. Новосибирска

Фактор риска	$\beta$ -Коэффициент	$\chi^2$ Вальда	<i>p</i>	ОР	95% ДИ
Мужчины					
Глюкоза, ммоль/л	2,925	43,888	<0,001	18,635	7,843–44,276
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,272	25,504	<0,001	1,312	1,181–1,458
Генотип ТТ	2,462	11,167	0,001	11,733	2,768–49,733
Генотип СТ	1,100	8,255	0,004	3,003	1,418–6,357
Константа	-24,576	76,415	<0,001		
Женщины					
Глюкоза, ммоль/л	2,899	79,964	<0,001	18,157	1,0310–1,0631
ОТ, см	0,089	57,264	<0,001	1,093	1,2198–4,1902
Генотип ТТ	1,808	14,494	<0,001	6,099	2,404–15,471
Наличие АГ	0,954	10,769	0,001	2,596	2,0683–4,8163
Возраст, лет	-0,059	10,293	0,001	0,942	1,5339–3,1198
ТГ, ммоль/л	0,007	7,310	0,007	1,007	1,0275–3,6409
Генотип СТ	0,491	3,411	0,049	1,634	1,007–2,750
Константа	-22,874	106,536	<0,001		

## Обсуждение

Ген *TCF7L2* (transcription factor 7 like 2, 10q25.3) – ген Т-клеточного транскрипционного фактора. Считается, что продукт гена *TCF7L2* – транскрипционный фактор, вовлеченный в поддержание гомеостаза глюкозы в крови. Нарушения в передаче Wnt-сигнала играют роль в развитии диабета, так как этот внутриклеточный сигнальный путь регулирует пролиферацию  $\beta$ -клеток островков Лангерганса в поджелудочной железе и экспрессию глюкагоноподобного пептида-1 [15, 16]. Ряд исследований подтвердил значимую связь между предрасположенностью к СД 2 с полиморфизмами гена *TCF7L2* у исландских участников исследования, аналогичный результат получен методом «случай–контроль» в датской и американской когорте [17]. Данные, что Т-аллель однонуклеотидного полиморфизма rs7903146 увеличивает риск СД 2, получены для французской, японской популяций, афро-американского и латино-американского населения [18–21]. Однако в Китае не обнаружили связи между rs7903146 и СД 2 в азиатской популяции [16, 22]. В Новосибирской области в исследовании «случай–конт-

роль» показали ассоциацию rs7903146 с СД 2 [23]. Она также подтверждена по результатам одномоментного исследования европеоидов Западной Сибири [15].

Наше проспективное исследование подтвердило ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* с возникновением СД 2 у жителей Новосибирска. Разработанные модели рискметров с включением данного полиморфизма обладают хорошей точностью прогноза, которая превышает точность, достигнутую в финском исследовании [7]. 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 рискметров. 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 СД 2 уже сформировался, тогда как использование молекулярно-генетических маркеров, которые

не меняются в течение жизни, позволит получить оценки прогноза развития СД 2 заблаговременно. Это неоспоримое преимущество молекулярно-генетических маркеров пока еще не учитывается в должной мере.

Ген *FABP2* (fatty acid binding protein 2, 4q28-4q31) рассматривается в качестве гена-кандидата СД и резистентности к инсулину, кодируемый им белок участвует в абсорбции и метаболизме жирных кислот. Наиболее изученным полиморфизмом является rs1799883, который ведет к замещению аланина треонином (Ala55Thr) во 2-м экзоне, что влияет на первичную структуру белка и на его способность связывать жирные кислоты [24, 25]. Данные о связи полиморфизма rs1799883 гена *FABP2* с СД 2 противоречивы. Так, в казахской когорте обнаружена значимая ассоциация изучаемого полиморфизма с различными клиническими параметрами, связанными с СД 2, риском ожирения и метаболическим синдромом, аналогичные данные получены для индийского населения, однако в исследовании «случай–контроль» в Китае и Финляндии ассоциация не подтвердилась [7, 25, 26].

В нашем исследовании этот полиморфизм не подтвердил свою ассоциацию с СД 2 в исследуемой выборке жителей г. Новосибирска, в том числе при разделении групп по полу и возрасту. Однако установлено, что носительство аллеля А полиморфизма rs1799883 гена *FABP2* ассоциировано с повышенным уровнем глюкозы плазмы крови у мужчин по сравнению с носителями генотипа GG, что согласуется с данными других исследований [25, 27].

Ген *KCNQ1* (potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1, 11p15.5) экспрессируется в островках Лангерганса и участвует в регуляции секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Установлена связь полиморфизма rs2237892, расположенного в 15-м интроне гена *KCNQ1* (замена цитозина на тимин), с СД 2 [15, 28]. *KCNQ1* идентифицирован как ген восприимчивости к СД 2 в азиатских популяциях [29, 30]. В ряде исследований GWAS обнаружена ассоциация между полиморфизмами *KCNQ1* и СД 2. Эта ассоциация показана в различных этнических группах, включая ряд европейских и скандинавских стран [31, 32], в дополнение к азиатским странам, в частности Китаю [33–35], Корею [36], Японии [37], Германии [38] и Индии [39].

В Новосибирске при сравнении группы СД 2 и контрольной группы по частотам генотипов полиморфизма 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 полиморфизма гена зафиксированы различия, близкие к пороговым значениям, хотя и не достигшие уровня статистической значимости [15]. В Новосибирске у мужчин-носителей генотипа CC в тесте Манна–Уитни достоверно выше ИМТ ( $p=0,025$ ), пульсовое АД ( $p=0,029$ ) по сравнению с носителями двух других генотипов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabet Res Clin Pract.* 2018;138:271-81. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023
2. Воевода М.И., Иванова А.А., Шахтшнейдер Е.В. и др. Молекулярная генетика MODY. *Терапевтический архив.* 2016;88(4):117-24 [Voevoda MI, Ivanova AA, Shahtshnejder EV, et al. Molecular genetics of maturity-onset diabetes of the young. *Therapeutic Archive.* 2016;88(4):117-24 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2016884117-124
3. OMIM. Accessed May 14, 2019. <http://omim.org/>
4. HuGE Navigator. Accessed May 14, 2019. <http://www.cdc.gov/genomics/hugenet/hugenavigator.htm>
5. Sikhayeva N, Iskakova A, Saigi-Morgui N, et al. Association between 28 single nucleotide polymorphisms and type 2 diabetes mellitus in the Kazakh population: a case-control study. *BMC medical genetics.* 2017;18(1):76. doi: 10.1186/s12881-017-0443-2
6. Мустафина С.В., Симонова Г.И., Рымар О.Д. Сравнительная характеристика шкал риска сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет.* 2014;3:17-22. [Mustafina SV, Simonova GI, Rymar OD. Comparative characteristics of diabetes risk scores. *Diabetes Mellitus.* 2014;3:17-22 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM2014317-22
7. Wang J, Stancáková A, Kuusisto J, Laakso M. Identification of undiagnosed type 2 diabetic individuals by the finnish diabetes risk score and

Ген *ADIPOQ* (adiponectin, C1q and collagen domain containing, 3q27) кодирует адипонектин. Известно, что адипонектин улучшает чувствительность тканей к инсулину, следовательно, связан с риском развития СД 2. Человеческий адипонектин, который экспрессируется исключительно в жировой ткани, бывает высокомолекулярным (HMW), среднемолекулярным и низкомолекулярным. Считается, что адипонектин HMW – основная активная форма адипонектина в периферических тканях, более тесно связан с риском развития СД 2 [39, 40]. Ассоциация полиморфизмов гена *ADIPOQ* с СД 2 подтверждена для японской, индийской популяций, но относительно населения Китая данные противоречивы [39, 41, 42]. В новосибирской популяции ранее показана ассоциация гена *ADIPOQ* с АГ у женщин, которая существенно зависела от вклада массы тела [43].

Ассоциация полиморфизма rs6773957 гена *ADIPOQ* с СД 2 изучена плохо, однако известно, что для финского населения она не подтвердилась, а исследования в Италии показали, что rs6773957 ассоциирован с адипонектином HMW и частично с факторами, связанными с резистентностью к инсулину [44, 45]. В Новосибирске у мужчин-носителей генотипа AG в тесте Манна–Уитни достоверно 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 СД 2 в выборке жителей г. Новосибирска, в том числе при разделении групп по полу и возрасту.

## Заключение

Полиморфизм rs7903146 гена *TCF7L2* подтвердил свою ассоциацию с прогнозом развития СД 2, что указывает на возможность его рассмотрения в качестве кандидата на внесение в риск-метр СД 2. Разработаны варианты риск-метров для оценки прогноза развития СД 2 у мужчин и женщин в возрасте 45–69 лет в течение 10 лет наблюдения. Ассоциация с прогнозом развития СД 2 полиморфизмов rs1799883 гена *FABP2*, rs2237892 гена *KCNQ1* и rs6773957 гена *ADIPOQ* – не обнаружена.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

*Проект НАPIEE поддержан грантами WT 064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z; NIA, USA (1R01 AG23522). Настоящее исследование выполнено в рамках бюджетной темы по Государственному заданию №0324-2018-0002 и №0324-2017-0048.*

**Благодарности.** Авторы выражают глубокую признательность академику Юрию Петровичу Никитину за предоставленную возможность сформировать группы на материале когорты НАPIEE; а также статистикам Л.В. Щербаковой и Е.Г. Веревкину за подготовку баз данных.

- biochemical and genetic markers: a population-based study of 7232 Finnish men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3858-62. doi: 10.1210/jc.2010-0012
8. Мустафина С.В., Рымар О.Д., Сазонова О.В. и др. Валидизация финской шкалы риска «FINDRISC» на европеоидной популяции Сибири. *Сахарный диабет.* 2016;19(2):113-8 [Mustafina SV, Ryamar OD, Sazonova OV, et al. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) for the Caucasian population of Siberia. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):113-8 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM200418-10
  9. Mühlenbruch K, Jeppesen C, Joost HG, et al. The value of genetic information for diabetes risk prediction – differences according to sex, age, family history and obesity. *PLoS One.* 2013;8(5):e64307. doi: 10.1371/journal.pone.0064307
  10. Goto A, Noda M, Goto M, et al.; JPHC Study Group. Predictive performance of a genetic risk score using 11 susceptibility alleles for the incidence of Type 2 diabetes in a general Japanese population: a nested case-control study. *Diabetic Med: J British Diabetic Association.* 2018;35(5):602-11. doi: 10.1111/dme.13602
  11. Lin X, Song K, Lim N, et al. Risk prediction of prevalent diabetes in a Swiss population using a weighted genetic score – the CoLaus Study. *Diabetologia.* 2009;52(4):600-8. doi: 10.1007/s00125-008-1254-y
  12. Meigs JB, Shrader P, Sullivan LM, et al. Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2208-19. doi: 10.1056/NEJMoa0804742
  13. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2220-32. doi: 10.1056/NEJMoa0801869
  14. Abbas S, Raza ST, Chandra A, et al. Association of ACE, *FABP2* and *GST* genes polymorphism with essential hypertension risk among a North Indian population. *Ann Hum Biol.* 2015;42(5):461-9. doi: 10.3109/03014460.2014.968206
  15. Орлов П.С., Иваношук Д.Е., Михайлова С.В. и др. Исследование ассоциаций новых генетических маркеров сахарного диабета второго типа на Западно-Сибирской популяции европеоидов. *Сибирский научный мед. журн.* 2015;35(2):74-9 [Orlov PS, Ivanoshchuk DI, Mikhaylova SV, et al. Association study of new genetic markers of type 2 diabetes mellitus in West Siberian Caucasian population. *Sibirskii nauchnyi med. zhurn.* 2015;35(2):74-9 (In Russ.)].
  16. Ding W, Xu L, Zhang L, et al. Meta-analysis of association between *TCF7L2* polymorphism rs7903146 and type 2 diabetes mellitus. *BMC Med Genetics.* 2018;19(1):38. doi: 10.1186/s12881-018-0553-5
  17. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genetics.* 2006;38(3):320-3. doi: 10.1038/ng1732
  18. Cauchi S, Meyre D, Choquet H, et al.; DESIR Study Group. Transcription factor *TCF7L2* genetic study in the french population. *Diabetes.* 2006;55(10):2903-8. doi: 10.2337/db06-0474
  19. Yan Y, North KE, Ballantyne CM, et al. Transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) polymorphism and context-specific risk of type 2 diabetes in african american and caucasian adults the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes.* 2009;58(1):285-9. doi: 10.2337/db08-0569
  20. Horikoshi M, Hara K, Ito C, et al. A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia.* 2007;50(4):747-51. doi: 10.1007/s00125-006-0588-6
  21. Barra GB, Dutra LAS, Watanabe S, et al. Association of the rs7903146 single nucleotide polymorphism at the transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) locus with type 2 diabetes in brazilian subjects. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(8):479-84. doi: 10.1590/S0004-27302012000800003
  22. Meng Q, Ge S, Yan W, et al. Screening for potential serum-based proteomic biomarkers for human type 2 diabetes mellitus using maldi-tof ms. *Proteomics. Clin Applicat.* 2017;11(3-4). doi: 10.1002/prca.201600079
  23. Бондарь И.А., Филипенко М.Л., Шабельникова О.Ю., Соколова Е.А. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена *TCF7L2* и rs1801282 гена *PPARG* (PRO12ALA) с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области. *Сахарный диабет.* 2013;4:17-22 [Bondar IA, Filipenko ML, Shabel'nikova OJu, Sokolova EA. Rs7903146 variant of *TCF7L2* gene and rs1801282 variant of *PPARG2* gene (Pro12Ala) are associated with type 2 diabetes mellitus in Novosibirsk population. *Diabetes Mellitus.* 2013;4:17-22 (In Russ.)]. doi: 10.14341/dm2013417-22
  24. World Health Organization. Fact files: ten facts on obesity. 2016. Accessed May 14, 2019. <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/en/>
  25. Qiu CJ, Ye XZ, Yu XJ, et al. Association between *FABP2* Ala54Thr polymorphisms and type 2 diabetes mellitus risk: a HuGE Review and Meta-Analysis. *J Cell Molecul Med.* 2014;18(12):2530-5. doi: 10.1111/jcmm.12385
  26. Liu Y, Wu G, Han L, et al. Association of the *FABP2* Ala54Thr polymorphism with type 2 diabetes, obesity, and metabolic syndrome: a population-based case-control study and a systematic meta-analysis. *Genetics and molecular research: GMR.* 2015;14(1):1155-68. doi: 10.4238/2015
  27. Zhao T, Zhao J, Yang W. Association of the fatty acid-binding protein 2 gene Ala54Thr polymorphism with insulin resistance and blood glucose: a meta-analysis in 13451 subjects. *Diabetes/metabolism Res Rev.* 2010;26(5):357-64. doi: 10.1002/dmrr.1085
  28. Li YY, Wang XM, Lu XZ. *KCNQ1* rs2237892 C→T gene polymorphism and type 2 diabetes mellitus in the Asian population: a meta-analysis of 15,736 patients. *J Cell Molecul Med.* 2014;18(2):274-82. doi: 10.1111/jcmm.12185
  29. Liu Y, Zhou DZ, Zhang D, et al. Variants in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes in the population of mainland China. *Diabetologia.* 2009;52(7):1315-21. doi: 10.1007/s00125-009-1375-y
  30. Han X, Luo Y, Ren Q, et al. Implication of genetic variants near *SLC30A8*, *HHEX*, *CDKAL1*, *CDKN2A/B*, *IGF2BP2*, *FTO*, *TCF2*, *KCNQ1*, and *WFS1* in type 2 diabetes in a Chinese population. *BMC Med Genetics.* 2010;11:81. doi: 10.1186/1471-2350-11-81
  31. Unoki H, Takahashi A, Kawaguchi T, et al. SNPs in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations. *Nat Genetics.* 2008;40(9):1098-102. doi: 10.1038/ng.208
  32. Jonsson AA, Isomaa B, Tuomi T, et al. Variant in the *KCNQ1* gene predicts future type 2 diabetes and mediates impaired insulin secretion. *Diabetes.* 2009;58(10):2409-13. doi: 10.2337/db09-0246
  33. Hu C, Wang C, Zhang R, et al. Variations in *KCNQ1* are associated with type 2 diabetes and beta cell function in a Chinese population. *Diabetologia.* 2009;52(7):1322-5. doi: 10.1007/s00125-009-1335-6
  34. Zhou Q, Chen B, Ji T, et al. Association of genetic variants in *RETN*, *NAMPT* and *ADIPOQ* gene with glycemic, metabolic traits and diabetes risk in a Chinese population. *Gene.* 2018;642:439-46. doi: 10.1016/j.gene.2017.10.084
  35. Qian Y, Dong M, Lu F, et al. Joint effect of *CENTD2* and *KCNQ1* polymorphisms on the risk of type 2 diabetes mellitus among Chinese Han population. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;407:46-51. doi: 10.1016/j.mce.2015.02.026
  36. Lee YH, Kang ES, Kim SH, et al. Association between polymorphisms in *SLC30A8*, *HHEX*, *CDKN2A/B*, *IGF2BP2*, *FTO*, *WFS1*, *CDKAL1*, *KCNQ1* and type 2 diabetes in the Korean population. *J Hum Genetics.* 2008;53(11-12):991-8. doi: 10.1007/s10038-008-0341-8
  37. Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, et al. Variants in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nat Genetics.* 2008;40(9):1092-7. doi: 10.1038/ng.207
  38. Mussig K, Staiger H, Machicao F, et al. Association of type 2 diabetes candidate polymorphisms in *KCNQ1* with incretin and insulin secretion. *Diabetes.* 2009;58(7):1715-20. doi: 10.2337/db08-1589
  39. Been LF, Ralhan S, Wander GS, et al. Variants in *KCNQ1* increase type II diabetes susceptibility in South Asians: a study of 3,310 subjects from India and the US. *BMC Med Genetics.* 2011;12:18. doi: 10.1186/1471-2350-12-18
  40. Chu H, Wang M, Zhong D, et al. *ADIPOQ* polymorphisms are associated with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013;29(7):532-45. doi: 10.1002/dmrr.2424
  41. Goto A, Noda M, Goto M, et al.; JPHC Study Group. Plasma adiponectin levels, *ADIPOQ* variants, and incidence of type 2 diabetes: A nested case-control study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;127:256-64. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.020
  42. Ramya K, Ayyappa KA, Ghosh S, et al. Genetic association of *ADIPOQ* gene variants with type 2 diabetes, obesity and serum adiponectin levels in south Indian population. *Gene.* 2013;532(2):253-62. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.012
  43. Малютина С.К., Максимов В.Н., Орлов П.С. и др. Ассоциации артериального давления и артериальной гипертензии с генетическими маркерами, отобранными по данным полногеномных исследований. *Рус. журн. кардиологии.* 2018;23(10):8–13 [Malyutina SK, Maksimov VN, Orlov PS, et al. The association of blood pressure and hypertension with genetic markers identified in genome-wide association studies. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(10):8–13 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-10-8-13
  44. Menzaghi C, Salvemini L, Paroni G, et al. 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. *J Int Med.* 2010;267(3):287-94. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02141
  45. Siitonen N, Pulkkinen L, Lindström J, et al. Association of *ADIPOQ* gene variants with body weight, type 2 diabetes and serum adiponectin concentrations: the Finnish Diabetes Prevention Study. *BMC Med Genetics.* 2011;12:5. doi: 10.1186/1471-2350-12-5

Поступила 16.05.2019