

Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 и rs1801282 гена PPARG (Pro12Ala) с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области

¹Бондарь И.А., ²Филипенко М.Л., ³Шабельникова О.Ю., ²Соколова Е.А.

¹ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск
(ректор — д.м.н., проф. И.О. Маринкин)

²ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины, Новосибирск
(директор — академик РАН В.В. Власов)

³ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница, Новосибирск
(главный врач — Е.А. Комаровский)

Цель. Изучение ассоциации полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 и rs1801282 гена PPARG Pro12Ala с сахарным диабетом 2 типа (СД2) в Новосибирской области.

Материалы и методы. Обследован 391 больной СД2 и 556 жителей Новосибирской области без нарушения углеводного обмена. Определение аллелей и генотипов проводили с помощью ПЦР в режиме реального времени, с использованием TaqMan зондов.

Результаты. Ассоциативный анализ выявил связь полиморфных маркеров rs1801282 гена PPARG и rs7903146 гена TCF7L2 с развитием СД2 (OR [CI 95%]=1,43 [1,10–1,86], $p=7 \times 10^{-3}$ и OR [CI 95%]=2,04 [1,54–2,71], $p=7 \times 10^{-7}$ соответственно). Больные СД2 с генотипом T/T полиморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 имели более низкий индекс массы тела ($p=0,02$). Сочетание генотипов риска изучаемых генов при СД2 достигло 74,4%. Генотипы данных генов, ассоциированные с дисфункцией β -клеток и инсулинорезистентностью, встречались у 56% человек, генотипы, ассоциированные только с инсулинорезистентностью, — у 42,2%, только с дисфункцией β -клеток — у 0,8%.

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало, что носительство аллеля 12Pro полиморфного маркера rs1801284 гена PPARG и аллеля T полиморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 ассоциировано с развитием СД2 в Новосибирской области. Сочетание генотипов риска полиморфных маркеров rs1801282 гена PPARG и rs7903146 гена TCF7L2 у больных СД2 в Новосибирской области достигает 74,4%.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; генетика; дисфункция β -клеток; инсулинорезистентность; PPARG; TCF7L2

Rs7903146 variant of TCF7L2 gene and rs1801282 variant of PPARG2 gene (Pro12Ala) are associated with type 2 diabetes mellitus in Novosibirsk population

¹Bondar' I.A., ²Filipenko M.L., ³Shabel'nikova O.Yu., ²Sokolova E.A.

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

³Novosibirsk State Regional Hospital, Novosibirsk, Russian Federation

Aim. To investigate the association of polymorphisms in TCF7L2 and PPARG2 genes with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Novosibirsk population.

Materials and Methods. We examined 391 patients with T2DM and 556 individuals with normal glucose metabolism. Allelic identification was performed with TaqMan technique, implementing allele-specific real-time PCR.

Results. Analysis shows that allelic frequency distribution of rs1801282 variant of PPARG2 gene and rs7903146 variant of TCF7L2 differs significantly between the study and control groups (OR [CI 95%]=1.44 [1.12–1.85], $p=0.005$ and OR [CI 95%]=1.57 [1.17–2.10], $p=0.003$, respectively). T2DM patients with T/T genotype of rs7903146 variant of TCF7L2 gene had lower BMI ($p=0.02$). Observed combination of risk alleles reached 99%. Combined β -cell dysfunction and insulin resistance genotypes were identified in 56% of tested subjects, isolated insulin resistance — in 42.2% of subjects, and isolated β -cell dysfunction — in 0.8% of subjects.

Conclusion. Our data shows that carrier state of 12Pro rs1801284 variant of PPARG2 gene and T-allele rs7903146 variant of TCF7L2 gene are associated with T2DM in Novosibirsk population, increasing its risk 1.44 and 1.57 times, respectively. Combination of these polymorphisms was observed in 99% of patients with T2DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; genetics; β -cell dysfunction; insulin resistance; PPARG2; TCF7L2;

DOI: 10.14341/DM2013417-22

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является гетерогенным заболеванием, развивающимся в результате комбинации генетических и приобретенных факторов. По мнению R.P.Robertson, основу СД2 составляет персональный геном человека, который может содержать гены, готовые под воздействием факторов окружающей среды вызывать развитие заболевания с клиническими последствиями гипергликемии [1]. К генам, определяющим чувствительность тканей к инсулину, относится ген, продуктом которого является рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR γ), принадлежащий к суперсемейству ядерных рецепторов, входящих в группу факторов транскрипции. Его активация и связывание с ретиноидным рецептором X формирует гетеродимер, взаимодействующий со специфическими последовательностями ДНК, которые кодируют белки, участвующие в метаболизме липидов и глюкозы [2]. Впервые взаимосвязь полиморфного маркера rs1801282 гена *PPARG Pro 12Ala*, расположенного на хромосоме 3p25, с повышенным риском развития СД2 была описана в 1997 г. С.С. Yen с соавт. [3]. Позже было показано, что лица, гомозиготные по *Pro 12Pro*, отличаются более выраженной резистентностью к инсулину, ожирением, дислипидемией и гипертензией и имеют более высокий риск развития СД2 по сравнению с носителями аллеля *Ala 12Ala* (OR=1,14 [1,08–1,2]) [3]. Частота аллеля риска *12Pro* в разных популяциях варьирует от 79–83% у жителей Европы, 87–94% у жителей Америки до 92–99% у жителей Азии, в русской популяции частота составляет 85% [4, 5].

Среди генов, участвующих в формировании дисфункции β -клеток, наиболее значимым является ген *TCF7L2*, кодирующий ядерный рецептор β -катенина, канонического активатора Wnt-сигнального пути. Белки Wnt-сигнального пути играют центральную роль в нормальном эмбриогенезе, делении и дифференцировке клеток [6]. Предполагают, что общее количество β -клеток зависит от определенных вариантов гена *TCF7L2*. Взаимосвязь данного гена с развитием СД2 была подтверждена во всех популяциях Европы, Америки и Азии [7, 8, 9].

В настоящее время найдено множество генов-кандидатов, предположительно участвующих в патогенезе СД2. В последние годы появились данные о том, что наличие определенных генотипов ассоциировано и с разными клиническими особенностями течения СД2. Но до настоящего времени невозможно утвер-

ждать, что развитие СД2 является только следствием комплекса единичных генетических дефектов или причиной болезни стала сложная комбинация генов, вызывающих или, наоборот, предотвращающих развитие СД2. Пока эти вопросы остаются без ответа.

Целью данного исследования являлось изучение ассоциации полиморфных маркеров rs7903146 гена *TCF7L2* и rs1801282 гена *PPARG Pro 12Ala* с СД2 в Новосибирской области.

Материалы и методы

Обследован 391 больной СД2 (99 мужчин и 292 женщины, средний возраст 59,6 \pm 8,5 лет, длительность СД2 составила 8,2 \pm 7,1 лет) на базе передвижного лечебно-профилактического модуля в районах Новосибирской области. Проводилась оценка клинических и метаболических параметров. Исследованы: концентрация глюкозы и инсулина в крови, показатели липидного обмена. Для оценки функционирования β -клеток и инсулинорезистентности рассчитаны индексы НОМА-IR (Homeostasis model assessment-insulin resistance) и НОМА- β (homeostasis model assessment of β -cell function). Группа контроля представлена 556 жителями Новосибирской области без нарушений углеводного обмена.

Генотипирование полиморфного маркера C \rightarrow T (rs7903146) гена *TCF7L2* проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР-ПДРФ). ПЦР проводили в конечном объеме 15 мкл, содержащем 65 мМ Tris-HCl (pH 8,9), 16 мМ сульфат аммония; 3,5 мМ MgCl₂; 0,05% Tween-20; 0,2 мМ dNTP; 0,2 мкМ растворы олигонуклеотидных праймеров, 20–100 нг ДНК и 1 Ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы. Каждая реакционная смесь была покрыта 40 мкл минерального масла. ПЦР проводилась на амплификаторе Eppendorf (USA) с начальной денатурацией при 95 $^{\circ}$ C 2 мин, далее в течение 38 циклов при следующих режимах: денатурация – 95 $^{\circ}$ C 5 сек; отжиг праймеров – 5 сек при 58 $^{\circ}$ C, элонгация – 12 сек при 72 $^{\circ}$ C. Финальная элонгация проводилась при 72 $^{\circ}$ C в течение 2 мин. Структуры праймеров приведены в табл. 1. Для проведения ПДРФ-анализа к амплификационной смеси добавляли 2 мкл 10-кратного буфера для рестрикции SEBuffer Blue, 3 мкл дистиллированной воды и 1–3 ед. акт. эндонуклеазы рестрикции RsaI (SibEnzyme) и инкубировали 2 часа при 37 $^{\circ}$ C. Анализ продуктов гидролиза проводили в 6% неденатурирующем полиакриламидном геле путем окрашива-

Таблица 1

Структуры праймеров для ПЦР, длина амплификационного фрагмента и длины рестрикционных фрагментов для каждого генотипа		
<i>TCF7L2</i> (rs7903146)		
Праймеры для ПЦР	5'-CAATTAGAGAGCTAAGCACTTTTAGGTA-3' 5'-AAATACAAAGACATGCAAAAGCAGTA-3'	
Длина амплификационного фрагмента, п. н.	302	
Длины рестрикционных фрагментов, п.н.	Генотип CC	247+28+27
	Генотип CT	274+247+28+27
	Генотип TT	274+28

Таблица 2

Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена <i>TCF7L2</i> и rs1801282 гена <i>PPARG</i> с развитием СД2 у жителей Новосибирской области						
Генотип	количество		Генотипическая модель OR, 95% CI, p-value, AIC	Аддитивная модель OR, 95% CI, p-value, AIC	Доминантная модель OR, 95% CI, p-value, AIC	Рецессивная модель OR, 95% CI, p-value, AIC
	СД2	Контроль				
rs7903146 гена <i>TCF7L2</i>						
C/C	169	246	Генотип норма	1,76 [1,40–2,20] p=1×10 ⁻⁶	2,04 [1,54–2,71] p=7×10 ⁻⁷	1,94 [1,14–3,30] p=0,01
C/T	181	135	1,95 [1,45–2,63] p=1×10 ⁻⁵			
T/T	41	23	2,59 [1,50–4,48] p=6×10 ⁻⁴			
Частота аллеля T	0,34	0,22	AIC: 1081.9	AIC: 1081	AIC: 1080.9	AIC: 1099.7
PXB	0,50	0,48	аллель риска T			
rs1801282 гена <i>PPARG</i>						
C/C	299	382	2,01 [0,83–4,88] p=0,12	1,43 [1,10–1,86] p=7×10 ⁻³	1,84 [0,76–4,44] p=0,18	1,48 [1,10–1,99] p=9×10 ⁻³
C/G	85	156	1,40 [0,56–3,49] p=0,47			
G/G	7	18	Генотип норма			
Частота аллеля C	0,87	0,83	AIC: 1282.4	AIC: 1280.4	AIC: 1286	AIC: 1281
PXB	0,65	0,67	аллель риска C			

PXB – равновесие Харди-Вайнберга. В таблице приведен уровень статистической значимости соответствия равновесию Харди-Вайнберга, вычисленный с помощью точного теста Фишера. AIC – Akaike Information criterion (Информационный критерий Акаике). OR – odds ratio (отношение шансов), 95% CI – 95% доверительный интервал OR, p-value – уровень статистической значимости.

ния бромистым этидием с последующей визуализацией УФ-светом.

Генотипирование полиморфного маркера гена *PPARG* (*rs1801282*) проводили с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов. Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл, смесь содержала 40–100 нг ДНК; 300 нМ каждого праймера (прямой праймер: 5'-СТСТТATGGGTGAAACTCTGG-3', обратный праймер 5'-ATGAACACGATAGCAACGAG-3'); по 100 нМ TaqMan-зондов (для аллеля G 5'-R6G-CCTATTGACGCAGAAAGCGA-BHQ-3' и для аллеля C 5'-FAM-CCTATTGACCCAGAAAGCGA-BHQ-3'); 200 мкМ-ные dNTP, амплификационный буфер, термостабильную Taq-полимеразу – 1 ед. акт./реакцию. Амплификация проводилась с помощью амплификатора CFX96 (Bio-Rad, США) в следующих условиях: начальная денатурация 3 мин при 96°C; затем 50 циклов, включающих денатурацию при 96°C – 8 сек, отжиг праймеров и последующую элонгацию при 60°C – 40 сек (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флуоресценции флуорофоров FAM и R6G).

Для статистической обработки использованы пакеты статистики GenABEL, Genetics программного обеспечения R-project (www.r-project.org). Соответствие равновесию Харди-Вайнберга оценивали с помощью точного теста Фишера. Отношение шансов (odds ratio, OR) оценивали с помощью логистического регрессионного анализа для четырех моделей наследования признака: генотипическая (df=2), аддитивная, доминантная рецессивная. Выбор наилучшей модели

проводили на основании критерия Акаике – лучшей признавалась модель с наименьшим показателем критерия. Для оценки межгрупповых различий проводился дисперсионный анализ (ANOVA). Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Протокол исследования одобрен комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол №52 от 19.03.2013). Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие.

Результаты

Нами были определены частоты генотипов полиморфных маркеров rs7903146 гена *TCF7L2* и rs1801282 гена *PPARG* (табл. 2). Генотип полиморфного маркера rs7903146 гена *TCF7L2* определен у 391 пациента с СД2 и 404 человек контрольной группы; генотип полиморфного маркера rs1801282 гена *PPARG* определен у 391 пациента с СД2 и 556 человек контрольной группы. Распределение генотипов обоих полиморфных маркеров статистически значимо не отклонялось от равновесия Харди-Вайнберга ни в контроле, ни в группе больных СД2.

Наличие ассоциации выявляли с помощью логистического регрессионного анализа для четырех моделей наследования признака: генотипическая, аддитивная, доминантная и рецессивная, с последующим выбором наилучшей модели. Полиморфный маркер rs1801282 гена *PPARG* ассоциирован с развитием СД2 у жителей Новосибирской области (OR=1,43, 95% CI=[1,10–1,86], p=7×10⁻³). Предрасположенность к СД2 наследуется согласно аддитивной модели.

Таблица 3

Клинические и метаболические параметры при различных генотипах полиморфного маркера rs1801282 гена *PPARG* у больных СД2

Параметр	Генотип			P
	<i>Pro12Pro</i>	<i>Pro12Ala</i>	<i>Ala12Ala</i>	
Возраст дебюта СД2, лет	50,7±9,1	49,5±10,5	50,7±12,3	0,09
Наследственность, %	45	40	57	0,14
ИМТ, кг/м ²	33,4±6,1	33,4±6,3	35,0±10,3	0,47
ОТ/ОБ	0,95±0,06	0,94±0,06	0,87±0,02	0,33
АД, мм рт. ст.	150,3/91,6	164,7/93,5	145,7/86,4	0,05
Глюкоза натощак, ммоль/л	8,8±3,6	9,0±3,3	8,2±5,4	0,57
Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л	9,5±3,1	10,1±2,8	9,1±2,9	0,88
Базальный инсулин, $\mu\text{U/ml}$	12,8±9,9	16,8±11,6	7,2±6,3	0,35
НОМА-IR	4,3±3,4	6,0±3,6	5,2±3,2	0,46
Холестерин, ммоль/л	5,8±1,6	5,7±1,5	5,2±1,6	0,99
Триглицериды, ммоль/л	2,2±1,7	1,5±2,0	2,4±2,2	0,09
ЛПНП, ммоль/л	3,8±1,4	3,6±1,4	3,4±1,1	0,42
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,2	1,2±0,3	1,4±0,1	0,07

Ген *PPARG* кодирует рецептор $\text{PPAR}\gamma$, который вовлечен в контроль экспрессии генов, участвующих в регуляции обмена жирных кислот и адипогенезе [10]. Мутация в гене *PPARG* вызывает изменение рецептора $\text{PPAR}\gamma 2$, что проявляется нарушением обмена жирных кислот с развитием инсулинорезистентности, дислипидемии, гипертензии, увеличением массы тела и нарушением гомеостаза глюкозы [2]. В работе Потапова В.А. было показано, что наличие генотипа *Pro12Pro* полиморфного маркера rs1801282 гена *PPARG* у больных СД2 ассоциировалось с более высоким уровнем базального инсулина и индекса НОМА-IR, по сравнению с носителями генотипов *Pro12Ala* и *Ala12Ala* [5].

В данном исследовании проводился анализ клинических и метаболических параметров в группе больных СД: индекса массы тела (ИМТ), отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), АД, уровня базального инсулина и глюкозы, параметров липидного обмена при различных генотипах данного полиморфного маркера. Выявлена тенденция к более высоким цифрам АД и низким уровням ЛПВП у носителей генотипов *Pro12Pro* и *Pro12Ala*, однако достоверных различий клинических и метаболических параметров при различных генотипах полиморфного маркера rs1801282 гена *PPARG* в группе больных СД2 не обнаружено (табл. 3).

Полиморфный маркер rs7903146 гена *TCF7L2* ассоциирован с развитием СД2 у жителей Новосибирской области ($\text{OR}=2,04$, $95\% \text{ CI}=[1,54-2,71]$, $p=7\times 10^{-7}$). Предрасположенность к СД2 наследуется согласно доминантной модели наследования признака (табл. 2). Молекулярный механизм участия гена *TCF7L2* в патогенезе СД2 заключается в том, что наличие аллеля риска Т (носительство генотипов СТ или ТТ), полиморфного маркера rs7903146 гена *TCF7L2* приводит к снижению глюкозозависимой секреции инсулина и конверсии проинсулина в инсулин [11, 12]. Проведенные недавно исследования показали, что лица без СД2, носители аллеля риска Т полиморфного маркера rs7903146 гена *TCF7L2* (генотипы СТ и ТТ), имели более

высокие уровни HbA_{1c} , снижение первой фазы секреции инсулина и концентрации гастроинтестинального пептида в ходе проведения орального глюкозотолерантного теста, по сравнению с носителями генотипа СС, что подтверждает нарушение инкретинового ответа в ответ на стимуляцию глюкозой [11, 13]. При изучении морфологических и иммуногистохимических изменений в поджелудочной железе во время аутопсий у лиц без нарушений углеводного обмена ($\text{HbA}_{1c}<6,5\%$) наличие аллеля риска Т и генотипа Т/Т полиморфного маркера rs7903146 гена *TCF7L2* сопровождалось уменьшением количества β -клеток, увеличением размеров островков Лангерганса, увеличением соотношения глюкагон/С-пептид, особенно в больших островках, что подтверждает участие данного гена в формировании дисфункции β -клеток [14]. В работе Потапова В.А. было показано, что для носителей генотипов СТ и ТТ полиморфного маркера rs7903146 гена *TCF7L2* как у больных СД2, так и в группе контроля наблюдалось снижение базального уровня инсулина и уровня инсулина через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста, а также увеличение уровня глюкозы через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста и уменьшение индекса НОМА- β [5].

При анализе ассоциации данного полиморфного маркера с клиническими параметрами заболевания мы выявили, что больные СД2 с генотипом Т/Т имели более низкий индекс массы тела (Т/Т – $30,4\pm 5,3 \text{ кг/м}^2$ vs. с С/Т – $33,7\pm 6,3 \text{ кг/м}^2$ vs. с С/С – $34,0\pm 6,1 \text{ кг/м}^2$, $p=0,02$). Не было установлено статистически значимых различий в зависимости от генотипа полиморфного маркера rs7903146 гена *TCF7L2* с возрастом дебюта СД2, полом, наследственностью, ОТ/ОБ и в параметрах углеводного обмена (глюкоза натощак (Т/Т – $8,3\pm 3,2 \text{ ммоль/л}$ vs С/Т – $9,1\pm 3,7 \text{ ммоль/л}$ vs с С/С – $9,0\pm 3,6 \text{ ммоль/л}$, $P>0,05$), постпрандиальной глюкозы в крови (Т/Т – $10,2\pm 3,2 \text{ ммоль/л}$ vs с С/Т – $10,2\pm 3,2 \text{ ммоль/л}$ vs с С/С – $9,4\pm 3,1 \text{ ммоль/л}$, $P>0,05$) и инсулина натощак уровнями (Т/Т – $11,2\pm 9,4 \mu\text{U/ml}$

vs C/T – $12,4 \pm 12,7$ $\mu\text{U/ml}$ vs с C/C – $12,4 \pm 11,6$ $\mu\text{U/ml}$, $P > 0,05$). Таким образом, нами установлено, что носительство аллеля Т полиморфного маркера rs7903146 гена *TCF7L2* повышало риск развития СД2, а больные СД2 с генотипом Т/Т имели более низкий индекс массы тела. Подобные результаты были получены и в Европейской популяции, носители аллеля Т имели значительно более низкие средние значения ИМТ, чем больные СД2 с генотипом СС ($29,10 \pm 5,06$ vs. $30,04 \pm 4,77$ кг/м^2 , $p = 0,0013$ [15]).

При изучении комбинации распределения генотипов полиморфных маркеров rs1801282 гена *PPARG* и rs7903146 гена *TCF7L2*, выявленных аллелями риска в ходе ассоциативного анализа между группами, было установлено, что в группе больных носителями генотипов риска одновременно по обоим полиморфным маркерам (генотип С/С или С/С полиморфного маркера rs1801282 совместно с генотипом С/Т или Т/Т полиморфного маркера rs7903146) были 74,4% пациентов (291 человек), в то время как в контрольной группе таковых было 27,3% (152 человека). Данные различия достигают уровня статистически значимых ($\chi^2 = 108,818$, $df = 1$, $p = 2 \times 10^{-25}$). Сочетание генотипов данных генов, ассоциированных с дисфункцией β -клеток и инсулинорезистентностью, встречались у 219 (56%) человек, генотипы, ассоциированные только с инсулинорезистентностью, – у 165 (42,2%), только с дисфункцией β -клеток – у 3 (0,8%).

Было установлено, что носители аллелей риска полиморфных маркеров rs1801282 гена *PPARG* и rs7903146

гена *TCF7L2* в группе больных СД2 имели достоверно более высокие уровни гликемии натощак ($8,8 \pm 3,6$ ммоль/л vs $6,1 \pm 1,8$ ммоль/л, $p < 0,05$) и постпрандиальной гликемии ($9,7 \pm 3,0$ ммоль/л vs $7,5 \pm 2,2$ ммоль/л, $p < 0,05$) и не отличались по другим клиническим и метаболическим параметрам.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало, что полиморфные маркеры rs1801282 гена *PPARG* (аддитивная модель для аллеля 12Pro: OR=1,43, 95% CI=[1,10–1,86], $p = 7 \times 10^{-3}$) и rs7903146 гена *TCF7L2* (доминантная модель для аллеля Т: OR=2,04, 95% CI=[1,54–2,71], $p = 7 \times 10^{-7}$) ассоциированы с развитием СД2 в Новосибирской области. Сочетание генотипов риска полиморфных маркеров rs1801282 гена *PPARG2* и rs7903146 гена *TCF7L2* у больных СД2 достигает 74,4%. Частота генотипов, ассоциированных с дисфункцией β -клеток и инсулинорезистентностью, встречается у 56% человек, частота генотипов, ассоциированных только с инсулинорезистентностью, – у 42,2% и частота генотипов, ассоциированных только с дисфункцией β -клеток, – у 0,8%. Носители генотипа Т/Т полиморфного маркера rs7903146 гена *TCF7L2*, больные СД2, имели более низкий ИМТ, а носители аллелей риска комбинации обоих генов имели более высокий уровень гликемии натощак и постпрандиальной.

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ 13-04-00520.

Авторы декларируют отсутствие конфликта (двойственности) интересов при написании данной статьи.

Список литературы

- Robertson RP. The battered β -cell: usual suspects and guilt by association. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3672–3674. doi: 10.1210/jc.2011–2960.
- Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamaki J, Mykkanen L, Kuusisto J, et al. A Pro12Ala substitution in PPAR γ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet.* 1998;20:84–287.
- Yen CJ, Beamer BA, Negri C, Silver K, Brown KA, Yarnall DP, et al. Molecular scanning of the human Peroxisome proliferator activated receptor γ (hPPAR γ) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR γ 2 missense mutation. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;241(2):270–274. doi: 10.1006/bbrc.1997.7798.
- Kaydashev IP, Rasin AM, Shlykova OA, Gorbas IM, Smirnova IP, Petrushov AV, et al. Frequency of Pro12Ala-polymorphism of the gene PPAR γ 2 in the Ukrainian population and its possible relation to the development of the metabolic syndrome. *Cytology and Genetics.* 2007;41(5):298–302. doi: 10.3103/S0095452707050076.
- Потапов ВА. Поиск генетических маркеров, определяющих предрасположенность к сахарному диабету 2 типа. Автореферат ... канд. биол. наук. М; 2010. 24с. [Potapov VA. Poisk geneticheskikh markerov, opredelyayushchikh predispolozhennost' k sakharnomu diabetu 2 tipa [dissertation]. Moscow; 2010. 24p]
- Reynisdottir I, Thorleifsson G, Benediktsson R, Sigurdsson G, Emilsson V, Einarsson AS, et al. Localization of a Susceptibility Gene for Type 2 Diabetes to Chromosome 5q34–q35.2. *The American Journal of Human Genetics.* 2003;73(2):323–335. doi: 10.1086/377139.
- Grant SFA, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2006;38(3):320–323. doi: 10.1038/ng1732.
- Florez JC. The new type 2 diabetes gene TCF7L2. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10(4):391–396. doi: 10.1097/MCO.0b013e3281e2c9be.
- Cauchi S, El Achhab Y, Choquet H, Dina C, Krempler F, Weitgasser R, et al. TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. *J Mol Med.* 2007;85(7):777–782. doi: 10.1007/s00109-007-0203-4.
- Cecil JE, Watt P, Palmer CN, Hetherington M. Energy balance and food intake: the role of PPAR γ gene polymorphisms. *Physiol Behav.* 2006;88(3):227–233. doi: 10.1016/j.physbeh.2006.05.028.
- Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, del Guerra S, Orho-Melander M, Almgren P, et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 2007;117:2155–2163.
- Schafer SA, Machicao F, Fritsche A, Haring HU, Kantartzis K. New type 2 diabetes risk genes pro-

vide new insights in insulin secretion mechanisms. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93(Suppl 1):9–24. doi: 10.1016/S0168-8227(11)70008-0.

13. Farch K, Pilgaard K, Knop FK, Hansen T, Pedersen O, Jorgensen T, et al. Incretin and pancreatic hormone secretion in Caucasian non-diabetic carriers of the TCF7L2 rs7903146 risk T allele. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(1):91–95. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01675.x.

14. Le Bacquer O, Kerr-Conte J, Gargani S, Delalleau N, Huyvaert M, Gmyr V, et al. TCF7L2 rs7903146 im-

pairs islet function and morphology in non-diabetic individuals. *Diabetologia* 2012;55(10):2677–2681. doi: 10.1007/s00125-012-2660-8.

15. Lukacs K, Hosszufalusi N, Dinya E, Bakacs M, Madacsy L, Panczel P. The type 2 diabetes-associated variant in TCF7L2 is associated with latent autoimmune diabetes in adult Europeans and the gene effect is modified by obesity: a meta-analysis and an individual study. *Diabetologia.* 2012;55(3):689–693. doi: 10.1007/s00125-011-2378-z.

Бондарь Ирина Аркадьевна

д.м.н., проф, зав. кафедрой эндокринологии, ГБОУ ВПО Новосибирский Государственный медицинский университет, Новосибирск

E-mail: bondaria@oblmed.nsk.ru

Филипенко Максим Леонидович

к.б.н., руководитель лаборатории фармакогеномики, ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины, Новосибирск

Шабельникова Олеся Юрьевна

к.м.н., руководитель областного диабетологического центра, ГБУЗ НСО Новосибирская областная клиническая больница, Новосибирск

Соколова Екатерина Алексеевна

инженер лаборатории фармакогеномики, ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины, Новосибирск