

Генетические основы сахарного диабета 2 типа

¹Бондарь И.А., ²Шабельникова О.Ю.

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

²ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница, Новосибирск
(главный врач — Е.А. Комаровский)

В настоящее время описано более 100 генов, ассоциированных с риском развития сахарного диабета 2 типа (СД2). В обзоре приведены гены, связанные с развитием СД2, продукты, которые влияют на секрецию инсулина, адипогенез, инсулинорезистентность, однако для большинства генов точные молекулярные механизмы участия в патогенезе СД2 окончательно не установлены.

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

Genetic framework of type 2 diabetes mellitus

¹Bondar' I.A. ²Shabel'nikova O.Yu.

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

²Novosibirsk State Regional Hospital, Novosibirsk, Russian Federation

More than 100 genes associated with the risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) are now established. Most of them affect insulin secretion, adipogenesis and insulin resistance, but the exact molecular mechanisms determining their involvement in the pathogenesis of T2DM are not understood completely.

Key words: type 2 diabetes mellitus; genetics; β -cell dysfunction; insulin resistance

DOI: 10.14341/DM2013411-16

Сахарный диабет (СД) и его осложнения являются одной из серьезнейших медико-социальных и экономических проблем современного здравоохранения. По данным Международной диабетической федерации, в настоящее время в мире СД болеют около 366 млн человек, и к 2030 г. эта цифра превысит 552 млн человек, в основном за счет больных СД 2 типа (СД2). Патогенез СД2 сложен и характеризуется дисфункцией β -клеток с уменьшением секреции инсулина, снижением массы β -клеток, усилением секреции глюкагона, уменьшением инкретинового ответа, повышением продукции глюкозы в печени, усилением реабсорбции глюкозы, активацией процессов липолиза, снижением захвата глюкозы мышцами, дисфункцией нейротрансмиттеров [1].

В настоящее время накоплено достаточное количество доказательств, что в развитии СД2 важная роль принадлежит генетическим факторам. Самым ранним подтверждением того, что семейная агрегация СД2 является результатом генетического детерминирования, были исследования на близнецах и многодетных семьях, проведенные во второй половине XX века. По данным разных авторов риск развития СД2, если один из родителей имеет СД2, составляет 35–39%, если оба родителя — 60–70% [2, 3, 4], у монозиготных близнецов риск СД достигает 58–65%, у гетерозиготных — 16–30% [5, 6]. Свидетельством генетической основы СД2 являются и исследования, проведенные на гибридных популя-

циях, где частота развития СД2 достигает 50% (американские индейцы Пима, испано-язычные американцы) или менее 1% (некоторые африканские популяции и племена Мапуче или Аймара в Южной Америке) [7, 8].

«Первая волна» в открытии генов-кандидатов, ассоциированных с развитием СД, принадлежала генам, ответственным за редкие формы СД (MODY, митохондриальный и неонатальный СД). Позже было показано, что некоторые из этих генов ассоциированы и с СД2 [9, 10].

Первоначальные исследования были направлены на выявление полиморфных маркеров в генах-кандидатах, продукты (белки) которых вовлечены в патогенез СД2 [11]. Так были идентифицированы гены, ассоциированные с инсулинорезистентностью, ожирением, дисфункцией β -клеток, снижением инкретинового ответа. В 1997 г. С.Г. Yen с соавт. описал связь полиморфного маркера *rs1801284* гена *PPARG2* с повышенным риском развития СД2 [12]. Данный ген кодирует рецептор пролифератора пероксисом гамма 2 типа (PPARG2), который принадлежит к суперсемейству ядерных рецепторов, входящих в группу факторов транскрипции. Его активация и связывание с ретиноидным рецептором X формируют гетеродимер, взаимодействующий со специфическими последовательностями ДНК, которые кодируют белки, участвующие в метаболизме липидов и глюкозы. Активация PPARG2 приводит к дифференцировке адипоцитов,

Таблица 1

Гены, ассоциированные с СД2 по результатам полногеномных исследований [32]

Ген	Хромосома	Полиморфный маркер	OR	Тип СД
Гены, ассоциированные с дисфункцией β-клеток				
TCF7L2	10q25.3	rs7903146	1,37 [1,28–1,47]	СД2
KCNQ1	11p15.5	rs2237892	1,4 [1,34–1,47]	СД2
	11p15.4	rs231362	1,08 [1,06–1,10]	
		rs2237897	1,33 [1,24–1,41]	
CDKN2A/B	9p21	rs10811661	1,20 [1,14–1,25]	СД2
IGF2BP2	3q28	rs4402960	1,17 [1,10–1,25]	СД2
LOC72901, CETN3	5q14.3	rs12518099	1,16 [1,10–1,22]	СД2/другие типы
ABCC8	11p15.1	rs757110	1,15 [1,09–1,21]	СД2/другие типы
KCNJ11	11p15.1	rs5219	1,15 [1,09–1,21]	СД2/другие типы
THADA	2p21	rs7578597	1,15 [1,10–1,20]	СД2
HHEX	10q24	rs1111875	1,13 [1,08–1,17]	СД2
WFS1	4p16.1	rs1801214	1,13 [1,07–1,18]	СД2/другие типы
CDKAL1	6p22.3	rs7754840	1,12 [1,08–1,16]	СД2
HNF1B	17q12	rs757210	1,12 [1,07–1,18]	СД2/другие типы
CDC123/CAMK1D	10p13	rs12779790	1,11 [1,07–1,14]	СД2
JAZF1	7p15	rs864745	1,10 [1,07–1,13]	СД2
MTNR1B	11q14.3	rs10830963	1,09 [1,06–1,12]	СД2
TSPAN8/LGR5	12q14.1	rs7961581	1,09 [1,06–1,12]	СД2
HNF-4α	20q12-q13.1	rs4812829	1,09 [1,06–1,12]	СД2/другие типы
GCK	7p15-p13	rs4607517	1,07 [1,05–1,10]	СД2/другие типы
HNF1A	12q24.31	rs7957197	1,07 [1,05–1,10]	СД2/другие типы
GCKR	2p23.3	rs780094	1,06 [1,04–1,08]	СД2
CAPN10	2q37.3	rs3792267 rs3842570 rs5030952		СД2
Гены, ассоциированные с инсулинорезистентностью				
ADIPOQ	3q27	rs1501299	1,27 [1,07–1,51]	СД2
IRS1	2q36.3	rs2943641	1,19 [1,13–1,25]	СД2
FTO	16q12.2	rs8050136	1,15 [1,09–1,22]	СД2
PPARG	3p25	rs18012824	1,14 [1,08–1,20]	СД2
PPARGC1A		rs8192678		СД2
Гены, у которых выявлена ассоциация с СД2, но молекулярные механизмы изучаются				
ACHE	7q22.1	rs7636	1,85 [1,42–2,41]	СД2
PLS1	3q23	rs3773506	1,81 [1,39–2,35]	СД2
TCERG1L	10q26.3	rs10741243	1,75 [1,38–2,23]	СД2
PCNX12	1q42.2	rs12027542	1,41 [1,23–1,61]	СД2
PAPL	19q13.2	rs472265	1,39 [1,20–1,61]	СД2
CR2	1q32.2	rs17045328	1,38 [1,20–1,59]	СД2
GALNTL4, LOC729013	11p15.3	rs2722769	1,35 [1,19–1,54]	СД2
LPIN2	18p11.31	rs10460009	1,35 [1,18–1,54]	СД2
RBM43, RND3	2q23.3	rs7560163	1,33 [1,19–1,49]	СД2
PEX5L	3q26.33	rs7630877	1,32 [1,17–1,49]	СД2
SRR	17p13.3	rs391300	1,28 [1,18–1,39]	СД2
DUSP9	Xq28	rs5945326	1,27 [1,18–1,37]	СД2
ZPLD1	3q12.3	rs2063640	1,23 [1,13–1,34]	СД2
TMEM45B, BARX2	11q24.3	rs7107217	1,18 [1,10–1,27]	СД2
KIF11	10q23.33	rs6583826	1,18 [1,10–1,27]	СД2
HUNK	21q22.11	rs2833610	1,17 [1,09–1,24]	СД2
WFS1, PPP2R2C	4p16.1	rs4689388	1,16 [1,10–1,21]	СД2
NR	3p14	rs358806	1,16 [1,03–1,33]	СД2
SPRY2	13q31.1	rs1359790	1,15 [1,10–1,20]	СД2
SYN2, PPARG	3p25.2	rs17036101	1,15 [1,10–1,21]	СД2
C14orf70	14q32.2	rs730570	1,14 [1,08–1,21]	СД2
CENTD2	11q13.4	rs1552224	1,14 [1,11–1,17]	СД2

NOTCH2,ADAM30	1p12	rs10923931	1,13 [1,08–1,17]	СД2
C2CD4B	15q22.2	rs1436955	1,13 [1,08–1,19]	СД2
NOTCH2	1p13-p11	rs10923931	1,13 [1,08–1,17]	СД2
MAEA	4p16.3	rs6815464	1,13 [1,10–1,16]	СД2
ZFAND3	6p21.2	rs9470794	1,12 [1,08–1,16]	СД2
SLC30A8	8q24.11	rs13266634	1,12 [1,07–1,16]	СД2
ADCY5	3q21.1	rs11708067	1,12 [1,09–1,15]	СД2
GCC1,PAX4	7q32.1	rs6467136	1,11 [1,07–1,14]	СД2
TLE4/CHCHD9	9q21.31	rs13292136	1,11 [1,07–1,15]	СД2
GLIS3	9p24.2	rs7041847	1,10 [1,07–1,13]	СД2
PEPD	19q13.11	rs3786897	1,10 [1,07–1,14]	СД2
HMG2	12q14.3	rs1531343	1,10 [1,07–1,14]	СД2
ADAMTS9	3p14.3	rs4607103	1,09 [1,06–1,12]	СД2
GRB14	2q24.3	rs3923113	1,09 [1,06–1,13]	СД2
HMG20A	15q24.3	rs7178572	1,09 [1,06–1,12]	СД2
PSMD6	3p14.1	rs831571	1,09 [1,06–1,12]	СД2
ST6GAL1	3q27.3	rs16861329	1,09 [1,06–1,12]	СД2
BCL11A	2p16.1	rs243021	1,08 [1,06–1,10]	СД2
CMIP	16q23.2	rs16955379	1,08 [1,05–1,12]	СД2
DCD	12q13.2	rs1153188	1,08 [1,05–1,11]	СД2
KCNK16	6p21.2	rs1535500	1,08 [1,05–1,11]	СД2
VPS26A	10q22.1	rs1802295	1,08 [1,05–1,12]	СД2
WWOX	16q23.2	rs17797882	1,08 [1,05–1,12]	СД2
ZBED3	5q13.3	rs4457053	1,08 [1,06–1,11]	СД2
KLF14	7q32.3	rs972283	1,07 [1,05–1,10]	СД2
PRC1	15q26.1	rs8042680	1,07 [1,05–1,09]	СД2
PRC1	15q26.1	rs8042680	1,07 [1,05–1,09]	СД2
PROX1	1q32.3	rs340874	1,07 [1,05–1,09]	СД2
DGKB/TMEM195	7p21.2	rs2191349	1,06 [1,04–1,08]	СД2
TP53INP1	8q22.1	rs896854	1,06 [1,04–1,09]	СД2
VEGFA	6p21.1	rs9472138	1,06 [1,04–1,09]	СД2
ZFAND6	15q25.1	rs11634397	1,06 [1,04–1,08]	СД2

способствуя ускорению процессов адипогенеза, участвует в регуляции обмена жирных кислот [13]. Было показано, что лица, гомозиготные по *Pro12Pro*, отличаются более выраженной резистентностью к инсулину, ожирением и имеют на 20% выше риск развития СД2 по сравнению с носителями *Ala12Ala* (OR~1,14) [14].

В 1998 г. была выявлена ассоциация гена *KCNJ11* с СД2. Примечательно, что ранее уже имелись сведения об участии данного гена в патогенезе неонатального СД [9]. Данный ген кодирует белок Kir6.2, одну из двух субъединиц АТФ-зависимого калиевого канала. Этот канал влияет на секрецию инсулина β-клетками посредством изменения мембранного потенциала. Повышение уровня глюкозы в крови приводит к повышению уровня АТФ и к уменьшению проницаемости этого канала, мембранный потенциал снижается, а поступление ионов Ca^{2+} в клетку увеличивается, что, в свою очередь, приводит к увеличению секреции гранул с инсулином. Мутация в гене *KCNJ11*, которая заключается в замене в 23 кодоне Глутамата на Лизин (*Gly23Lys*), приводит к изменениям в структуре белка Kir6.2 и нарушениям функционирования канала — канал не закрывается в присутствии АТФ, глюкозы, мембрана остается поляризованной, и секреции инсулина не происходит. Исследования показали, что полиморфный маркер *rs5219* (*Gly23Lys*) этого гена ассоциирован с СД2 (OR~1,15) [15, 16].

Другую субъединицу канала транспорта ионов калия, представленную рецептором сульфанилмочевин (SUR1), кодирует ген *ABCC8*. Полиморфный маркер *rs757110* этого гена ассоциирован с СД2 (OR~1,15), а также с неонатальным СД [16].

В 2000 г. был описан ген адипонектина (*ADIPOQ*). Адипонектин — белок, секретируемый адипоцитами, который влияет на чувствительность тканей к инсулину. Ассоциация с СД2 была установлена на французской [17], шведской [18], японской популяциях [19] и испано-язычных американцах, однако не была выявлена у индейцев Пима и афроамериканцев [20].

В 2003 г. обнаружен 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 [21]. Было показано, что взаимодействие *TCF7L2* ядерного рецептора с белками Wnt-сигнального пути регулирует секрецию проглюкагона, что, в свою очередь, определяет глюкозозависимую секрецию инсулина, а также влияет на созревание β-клеток поджелудочной железы из полипотентных стволовых клеток. Первоначально выявленная взаимосвязь данного гена с развитием СД2 в Исландии была подтверждена и на других популяциях Америки и Европы, наличие predisposing ва-

риантов полиморфизма гена *TCF7L2* увеличивало риск СД2 на 50% ($OR \sim 1,5$) [22–24]. Молекулярный механизм участия гена *TCF7L2* в патогенезе СД2 заключается в том, что наличие аллели риска *T*, полиморфного маркера *rs7903146* гена *TCF7L2* снижает глюкозозависимую секрецию инсулина, выявлено также изменение конверсии проинсулина в инсулин [25, 26]. Проведенные недавно исследования показали, что лица без СД2 – носители аллеля риска *T* полиморфного маркера *rs7903146* гена *TCF7L2* 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 аллеля *C*, что подтверждает нарушение инкретинового ответа на стимуляцию глюкозой [25, 27].

Однако наибольший прогресс в определении генетических предпосылок развития СД2 был достигнут с использованием полногеномных исследований, которые начали проводиться в начале XXI века. Благодаря большому размеру выборок данный метод обладает высокой статистической мощностью, воспроизводимостью и надежностью результатов. Но, несмотря на то, что он позволяет обнаруживать сравнительно слабые ассоциации с относительным риском (OR) не менее 1,1–1,2, мета-анализы первой волны полногеномных исследований показали, что генетическая предрасположенность к многофакторным заболеваниям не всегда объясняется распространенными полиморфизмами, и для поиска этиологических вариантов требуется дальнейшее исследование и секвенирование участков генома, выявленных в ходе полногеномных исследований [28].

Результаты первого полногеномного исследования были опубликованы в 2007 г. и сообщали о девяти генах, связанных с развитием СД2. В настоящее время, благодаря достижениям молекулярной генетики, описано более 100 общих генетических вариантов, связанных с риском развития СД2 (табл. 1) [29–32].

В настоящее время лишь для небольшого количества генов определен продукт гена (белок), изменения в котором лежат в основе молекулярных механизмов дисфункции β -клеток. Так, ген *CDKAL1* кодирует сериновую/треониновую протеазу. Предполагается, что продукт гена *CDKAL1* играет роль ингибитора активности киназы ($CDK5$), участвующей в дегрануляции гранул инсулина [33, 34]. Кластер генов *CDKN2A/CDKN2B* кодируют ингибиторы тирозинных киназ ($CDK4$ и $CDK6$). Ингибиторы циклинзависимых киназ входят в семейство белков, участвующих в регуляции клеточного цикла, пролиферации и дифференциации клеток, включая β -клетки. Проведенные исследования показали, что уменьшение количества и регенеративного потенциала β -клеток при старении, приводящее к общему снижению эндокринной функции поджелудочной железы, ассоциировано с геном *CDKN2A* [32, 34]. Ген *SLC30A8* кодирует трансмембранный белок-транспортер ионов цинка типа 8 ($ZnT-8$). Наибольший уровень экспрессии этого гена наблюдается именно в β -клетках. $ZnT-8$ выполняет функцию канала, через который ионы Zn^{2+} поступают в секреторные ве-

зикулы. Внутри везикул ионы Zn^{2+} образуют комплекс с инсулином, в результате чего инсулин приобретает гексамерную структуру. Таким образом, каналы транспорта ионов цинка играют важную роль в регуляции созревания, хранения и секреции инсулина β -клетками, а наличие полиморфного маркера *rs13266634* гена *SLC30A8* повышает риск развития СД2 на 15% ($OR \sim 1,15$) [35]. Ген *IGF2BP2* кодирует белок, связывающий мРНК инсулиноподобного фактора роста 2 ($IGF2$). В 99% случаев продукт гена *IGF2BP2* образует комплекс с мРНК гена *IGF2*, что резко ускоряет деградацию молекул мРНК гена *IGF2* и, таким образом, снижает регенерацию β -клеток. Предполагается, что ген *IGF2* непосредственно влияет на выживание β -клеток [33, 34]. Другой ген *HHEX* кодирует транскрипционный фактор, экспрессия которого наблюдается на эмбриональной стадии в вентролатеральной части передней кишки, из которой в дальнейшем образуются поджелудочная железа и печень. Наличие полиморфного маркера *rs1111875* этого гена увеличивает риск развития СД2 на 15%. Ген *IDE* кодирует белок инсулиназу – фермент, расщепляющий инсулин и участвующий в процессах деградации инсулина и других пептидных гормонов [35]. Ген *KCNQ1* кодирует α -субъединицу канала транспорта ионов калия. Возможный механизм действия связан с нарушением деполяризации клеточной мембраны и уменьшением секреции инсулина, однако точный молекулярный механизм не изучен [33, 36]. Ген *WSF1* – ген вольфрамина – кодирует трансмембранный белок мембран эндоплазматического ретикула. Он участвует в регуляции гомеостаза ионов кальция. Нарушения в структуре белка могут приводить к нарушению кальциевого гомеостаза, что, в свою очередь, приводит к нарушению секреции инсулина β -клетками. Полиморфный маркер *rs1801214* гена *WSF1* ассоциирован с развитием СД2 ($OR \sim 1,13$). Мутации в этом гене описаны давно и приводят к развитию синдрома Вольфрама (аутосомно-рецессивно наследуемый синдром, проявляющийся СД, прогрессирующей атрофией зрительного нерва, нейросенсорной тугоухостью и центральной формой несахарного диабета) [36]. В последние годы активно изучается влияние мелатонина на углеводный обмен. Секреция мелатонина – нейrogормона, регулирующего циркадианный ритм, минимальна в течение светового дня и максимальна ночью, в противоположность секреции инсулина. Ранее было замечено, что при СД2 изменяется синтез мелатонина и циркадианный ритм. Ген *MTNR1B* кодирует рецептор мелатонина 1B. Рецепторы к мелатонину обнаружены в человеческом мозге, сетчатке и островках поджелудочной железы. Lyssenko V. с соавт. показали, что однонуклеотидный полиморфизм *rs10830963* гена *MTNR1B* достоверно связан с повышением уровня глюкозы натощак и снижением секреции инсулина [37].

В обзоре не приведены гены, ассоциированные с моногенными формами СД, однако рядом исследований показано, что некоторые из описанных выше генов участвуют в патогенезе как СД2, так и других моногенных форм СД [9, 10].

Таким образом, первый шаг в понимании генетической основы СД2 был сделан в последние несколько лет. Результаты генетических исследований способствуют выявлению и раскрытию ключевой роли белков, участвующих в метаболизме глюкозы и процессах нормальной физиологии и патофизиологии. Было определено более 100 генов, ассоциированных с риском развития СД2, большинство из которых влияют на секрецию инсулина, однако точный молекулярный

механизм их влияния окончательно не установлен. Раскрытие этих механизмов поможет понять основы патофизиологии СД2 и определить группы людей с высоким риском развития СД2, для проведения профилактических мероприятий.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 13-04-00520

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

Список литературы

- DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773–795. doi: 10.2337/db09-9028.
- Kobberling J, Tillil H. Empirical risk figures for first degree relatives of non-insulin dependent diabetics. In Kobberling J and Tattersall R. *The Genetics of Diabetes Mellitus*. London: Academic Press; 1982. p 201–209.
- Rich SS. Mapping genes in diabetes. *Genetic epidemiological perspective*. *Diabetes* 1990;39(11):1315–1319. doi: 10.2337/diab.39.11.1315.
- Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2000;49:2201–2217.
- Newman B, Selby JV, King MC, Slemenda C, Fabsitz R, Friedman GD. Concordance for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia*. 1987;30(10):763–768. doi: 10.1007/BF00275741.
- Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, et al. Concordance for Type 1 (insulin-dependent) and Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia*. 1992; 35(11):1060–1067. doi: 10.1007/BF02221682.
- Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH. Diabetes mellitus in the Pima Indians: incidence, risk factors and pathogenesis. *Diabetes Metab Rev*. 1990;6(1):1–27.
- Grigorescu F, Attaoua R, Ait El Mkaem S, Radian S. Susceptibility genes for insulin resistance and type 2 diabetes. In Cheța D (ed). *Genetics of diabetes. The Truth Unveiled*. Ed Acad. Rom, București & S. Karger AG, Basel. 2010;131–192.
- Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004;350(18):1838–1849. doi: 10.1056/NEJMoa032922.
- Waterfield T, Gloyn AL. Monogenic β -cell dysfunction in children: clinical phenotypes, genetic etiology and mutational pathways. *Pediatr Health*. 2008;(2):517–532.
- Иванов ВИ. Генотипика – медицине. М: Академкнига; 2005.392 с.
- 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.
- Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamäki 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(3):284–287.
- Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J, et al. The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2000;26(1):76–80.
- Velho G, Froguel P. Missense mutations in the pancreatic islet beta cell inwardly rectifying K⁺ channel gene (KIR6.2/BIR): a meta-analysis suggests a role in the polygenic basis of Type II diabetes mellitus in Caucasians. *Diabetologia*. 1998;41(12):1511–1515. doi: 10.1007/s001250051098.
- Gloyn AL, Weedon MN, Owen KR, Turner MJ, Knight BA, Hitman G, et al. Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(2):568–572. doi: 10.2337/diabetes.52.2.568.
- Vionnet N, Hani EH, Dupont S, Gallina S, Francke S, Dotte S, et al. Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am J Hum Genet*. 2000;67(6):1470–1480. doi: 10.1086/316887.
- Humphreys K, Wahlestedt C, Brookes AJ, Efendic S. Single nucleotide polymorphisms in the proximal promoter region of the adiponectin (APM1) gene are associated with type 2 diabetes in Swedish Caucasians. *Diabetes*. 2004; 53(1):31–35.
- Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*. 2002;51(2):536–540. PMID: 11812766.
- Grigorescu F, Attaoua R, Ait El Mkaem S, Radian S. Susceptibility genes for insulin resistance and type 2 diabetes. In Cheța D (ed). *Genetics of diabetes. The Truth Unveiled*. Ed Acad Rom, București & S. Karger AG, Basel. 2010; pp.131–192.
- Reynisdottir I, Thorleifsson G, Benediktsson R, Sigurdsson G, Emilsson V, Einarsdottir 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.
- 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, Kremler F, Weitgasser R, et al. TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. *J Mol Med (Berl)*. 2007;85(7):777–782. doi: 10.1007/s00109-007-0203-4.
- Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, del Guerra S, Orho-Melander M, Almgren P, et al. Mechanisms by which common vari-

- ants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2007;117(8):2155–2163.
26. Schäfer SA, Machicao F, Fritsche A, Häring H, Kantartzis K. New type 2 diabetes risk genes provide new insights in insulin secretion mechanisms. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93 Suppl 1:9–24. doi: 10.1016/S0168-8227(11)70008-0
27. 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.
28. Li M, Li C, Guan W. Evaluation of coverage variation of SNP chips for genome-wide association studies. *Eur J Hum Genet*. 2008;16(5):635–643. doi: 10.1038/sj.ejhg.5202007
29. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, Morris AP, Dina C, Welch RP, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet*. 2010;42(7):579–589. doi: 10.1038/ng.609
30. Scott RA, Lagou V, Welch RP. Large-scale association study using the MetaboChip array reveals new loci influencing glycemic traits and provides insight into the underlying biological pathways. *Nat Genet*. 2012;44(9):991–1005. doi: 10.1038/ng.2385.
31. Franks PW. Genetic risk scores ascertained in early adulthood and the prediction of type 2 diabetes later in life. *Diabetologia*. 2012;55(10):2555–2558. doi: 10.1007/s00125-012-2683-1.
32. Sanghera DK, Blackett PR. Type 2 Diabetes Genetics: Beyond GWAS. *J Diabetes Metab*. 2012;3(05):2–17. doi: 10.4172/2155-6156.1000198.
33. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, Willer CJ, Li Y, Duren WL, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science*. 2007;316(5829):1341–1345.
34. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, Frayling TM, Elliott KS, Lango H Timpson NJ, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science*. 2007;316(5829):1336–1339. doi: 10.1126/science.1142364.
35. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*. 2007;445(7130):881–885. doi: 10.1038/nature05616.
36. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, Morris AP, Dina C, Welch RP, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet*. 2010;42(7):579–589. doi: 10.1038/ng.609.
37. Lyssenko V, Nagorny CLF, Erdos MR. A common variant in the melatonin receptor gene (MTNR1B) is associated with increased risk of future type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat Genet*. 2008;41(1):82–88. doi: 10.1038/ng.288.

Бондарь Ирина Аркадьевна

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

E-mail: bondaria@oblmed.nsk.ru**Шабельникова Олеся Юрьевна**

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