

УДК 616-056.7

DOI: 10.21668/health.risk/2024.3.17

Читать  
онлайн

Научный обзор

## РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

**Е.С. Агеева, Ю.И. Шрамко, А.В. Кубышкин, И.И. Фомочкина, А.А. Жукова, К.О. Таримов, С.Г. Настоящий, М.Б. Заурова**

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, Российская Федерация, 295000, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

*Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является девятой ведущей причиной смерти во всем мире. Для прогнозирования вероятности возникновения данного заболевания и его неблагоприятного течения с возможными осложнениями необходимо учитывать генетические и молекулярные факторы патогенеза СД2. Поэтому целью данного обзора явился анализ роли генетических факторов в молекулярных механизмах развития СД2 и выявление наиболее значимых в его патогенезе однонуклеотидных полиморфизмов (SNP).*

*Проанализированы источники из баз данных CYBERLENINKA, Elibrary, National Center for Biotechnology Information за последние 10 лет, а также интегрированная база данных GeneCards. Полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) в настоящее время идентифицировал около 100 генов и более их 700 полиморфизмов, влияющих на вероятность развития СД2. Классификации генов-кандидатов, действие и экспрессия которых ограничены внешними и внутренними факторами транскрипции, носят условный характер. Анализ литературных источников выявил неоднозначность роли генетических маркеров в патогенезе СД2. Добавление к существующим тест-системам новых генетических маркеров генов PPAR $\gamma$ , TLR4, IRS и IL-6 позволит увеличить вероятность обнаружения наследственной предрасположенности к сахарному диабету согласно ключевым молекулярно-генетическим механизмам его развития и обеспечить реализацию мероприятий, направленных на его профилактику и раннее выявление групп генетического риска.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, анализ предрасположенности, генетические маркеры, однонуклеотидные полиморфизмы, сигнальные пути.

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является поликомпонентным заболеванием, имеющим в своей основе инсулинорезистентность (ИР) [1]. В настоящее время во всем мире около 25 млн взрослых (20–79 лет) страдают сахарным диабетом, который является девятой ведущей причиной смерти, и, по прогнозам, число таких больных достигнет 629 млн к 2045 г. [2]. В патогенезе СД2 сочетаются персо-

нальный геном человека (индивидуальные аллельные комбинации, в том числе однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП, single nucleotide polymorphisms – SNP)), и действие различных факторов [3–5]. Исследования общегеномных ассоциаций (GWAS) в настоящее время идентифицировали около 100 генов и более 700 полиморфизмов, которые изменяют риск развития СД2 [6]:

© Агеева Е.С., Шрамко Ю.И., Кубышкин А.В., Фомочкина И.И., Жукова А.А., Таримов К.О., Настоящий С.Г., Заурова М.Б., 2024

**Агеева Елизавета Сергеевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологии медицинской (e-mail: ageevaeliz@gambler.ru; тел.: 8 (978) 506-55-01; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>).

**Шрамко Юлиана Ивановна** – доктор медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической патофизиологии (e-mail: julianashramko@gambler.ru; тел.: 8 (978) 752-96-73; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4946-7317>).

**Кубышкин Анатолий Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии (e-mail: kubyshkin\_av@mail.ru; тел.: 8 (978) 028-01-11; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1309-4005>).

**Фомочкина Ирина Ивановна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой базисной и клинической фармакологии (e-mail: fomochkina\_i@mail.ru; тел.: 8 (978) 731-67-80; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3065-5748>).

**Жукова Анна Александровна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии медицинской (e-mail: biologkrim@mail.ru; тел.: 8 (978) 708-41-35; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0725-2089>).

**Таримов Кирилл Олегович** – ассистент кафедры общей и клинической патофизиологии (e-mail: kirito.k@yandex.ru; тел.: 8 (978) 752-15-29; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6246-3551>).

**Настоящий Сергей Геннадьевич** – аспирант кафедры пропедевтики внутренней медицины (e-mail: kirito.k@yandex.ru; тел.: 8 (978) 752-15-29).

**Заурова Мариам Борисовна** – аспирант кафедры общей и клинической патофизиологии (e-mail: zaurova.mariam@bk.ru; тел.: 8 (978) 031-56-06).

1. Гены, связанные с функцией  $\beta$ -клеток: *ABCC8*, *IGF2BP2*, *IRS1*, *CDKAL1*, *KCNJ11*, *KCNQ1*, *SLC30A8*, *C2CD4A*, *WFS1*, *TCF7L2*, *GCK* [5].

2. Гены, участвующие в формировании резистентности к инсулину: *PPARG*, *IRS1*, *ADIPOQ*, *ADIPOR2* [6].

3. Гены, связанные с метаболизмом глюкозы, участвующие в регуляции уровня глюкозы: *G6PC2*, *GCK*, *GCKR*, *OCT3* [6].

4. Гены, у которых есть ассоциация с СД2, но их точные молекулярные механизмы еще не установлены: *ACHE*, *PLS1*, *PCNXL2*, *PAPL*, *CR2*, *LPIN2* [7, 8].

Классификации генов-кандидатов, действие и экспрессия которых ограничены внешними и внутренними факторами транскрипции, носят условный характер. Поэтому целью данного обзора является анализ значимости определенных генов и их патогенетически важных ОНП для риска развития основных молекулярных механизмов СД2.

**Материалы и методы.** Для анализа литературы использовались базы данных CYBERLE-NINKA, Elibrary, National Center for Biotechnology Information, а также интегрированная база данных GeneCards<sup>1</sup>.

**Гены, связанные с функцией  $\beta$ -клеток.** Большинство выявленных вариантов генов данной группы влияют на секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, а не на действие инсулина [9].

Человеческий сиртуин SIRT1, НАД<sup>+</sup> гистондеацетилаза, модулирует секрецию инсулина и регулирует активность транскрипционных факторов и их корегуляторов [10, 11]. В исследовании, проведенном в китайской популяции с изучением 5 ОНП, охватывающей 100 % распространенных генетических вариаций (частота минорных аллелей более 0,05) в гене SIRT1, и последующей оценкой анализа риска развития инсулинорезистентности и СД2 в исследуемой популяции было показано их разное значение [12]. Гомозиготная комбинация по аллелю А полиморфизма rs10509291 гена *SIRT1* была ассоциирована с высоким риском развития СД2 у китайской популяции хань [ $p = 0,002$ ; ОШ (отношение шансов), 95 % ДИ (доверительный интервал) = 1,551 (1,179–2,04)]. Линейный регрессионный анализ с поправкой на возраст, пол и индекс массы тела (ИМТ) показал, что уровни HbA1c и НОМА-IR у пациентов с генотипом rs10509291 AA были выше, чем у пациентов с генотипом TT в группе СД2 ( $p = 0,045$ ,  $p = 0,035$  соответственно).

*GCK* (*Glucokinase*, *гексокиназа*). Ген *GCK* играет важную роль в стимуляции секреции инсулина глюкозой в поджелудочной железе и способствует ее поглощению и превращению в печени в гликоген [13]. Мутации гена *GCK* приводят к развитию диабета зрелого возраста 2-го типа у молодых (Maturity-

Onset Diabetes of the Young 2 (MODY 2)). Было установлено, что SNP 3'UTRchr7: 44184184-G/A связан с сахарным диабетом (ОШ = 1,36; 95 % ДИ = [1,11–1,65];  $p = 0,002$ ), где аллель А (частота аллеля – 0,05) связан с наиболее высоким риском СД2 [14].

*HNF1A* и *HNF4A* (*Hepatic nuclear factor, ядерный фактор гепатоцитов*) кодируют транскрипционный фактор, участвующий в развитии и функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Мутантный гетерозиготный генотип приводит к потере функции *HNF* и индукции снижения фосфорилирования глюкозы в глюкозо-6-фосфат (Г6Р). Реакция блокирует вступление Г6Р в гликолитический путь, приводя к непрогрессирующей гипергликемией натошак [15]. Семейное наследование сахарного диабета в турецкой популяции было значительно более распространенным у пациентов с SNP p.I27L ( $\beta = 1,45$ ; 95 % ДИ = [1,2–4,2];  $p = 0,036$ ) [16].

Мутации rs757110 гена *ABCC8* (*АТФ-связывающий кассетный транспортер типа 8*), кодирующего рецептор к сульфонилмочевине, могут быть связаны с гиперинсулинемией [15].

*SLC30A8* (*Solute carrier family 30 member 8, ген трансмембранного белка-транспортера ионов цинка типа 8*). Белок, кодируемый этим геном, является переносчиком цинка. *SLC30A8* экспрессируется на высоком уровне в поджелудочной железе в островках Лангерганса. Кодируемый белок локализуется с инсулином в гранулах секреторного пути клеток INS-1. У мышей с нулевым уровнем *SLC30A8* наблюдаются сниженная секреция инсулина (GSI) и гликемия. Гомозиготный генотип TT rs13266634 гена *SLC30A8*, по данным Е.С. Мельниковой и соавт., является генотипом риска развития СД2 у женщин всех возрастных групп в популяции г. Новосибирска (ОР = 1,51; 95 % ДИ = [1,11–2,05];  $p = 0,008$ ). Генотип CC rs13266634 гена *SLC30A8* ассоциирован с протективным эффектом в отношении СД2 (ОР = 0,57; 95 % ДИ = [0,35–0,92];  $p = 0,026$ ) [17].

*PAM* (*пептидилглицин  $\alpha$ -амидатирующая монооксигеназа*) кодирует  $\alpha$ -амидазу, локализованную на мембране секреторных гранул, которая участвует в упаковке гранул инсулина и высвобождении их из  $\beta$ -клеток [18]. Два идентифицированных GWAS SNP в гене *PAM* (rs78408340, с.1616C > G, OR = 1,47, MAF = 7,3 и rs35658696, с.1688A > G, OR = 1,23, MAF = 0,045) влияют на риск СД2 [19]. Оба полиморфизма ассоциированы со сниженным инсулиногенным индексом (показателем стимулируемой глюкозой секреции инсулина), что позволяет предположить, что их эффекты опосредованы изменением функции  $\beta$ -клеток и связаны с риском развития СД2 [18, 19]. В исследовании Н.Д. Yoo и et al. [20] были проведены сравнения уровня глюкозы у носителей разных аллельных комбинаций полиморфизма

<sup>1</sup> GeneCards®: The Human Gene Database [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.genecards.org/> (дата обращения: 14.03.2024).

rs13175330 гена *PAM*. Установлено, что у носителей аллеля rs13175330 G в группе артериальной гипертензией без терапии наблюдались повышенные уровни инсулина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), инсулинорезистентность и значительно сниженные уровни ЛПНП-холестерина, по сравнению с носителями аллеля AA (ОШ = 1,607; 95 % ДИ = [1,220–2,116];  $p = 0,001$ ).

*C2CD4A* и *C2CD4B* (кальцийзависимый домен C2, содержащий 4A, B). Локус, присутствующий на хромосоме 15q и идентифицированный с помощью GWAS [21], связан с уровнями проинсулина и риском СД2. Связанный с СД2 аллель A (rs7172432 *VPS13C/C2CD4A/C2CD4B*) нарушал глюкозозависимую секрецию инсулина GSI в датской популяции ( $n = 5722$ ), не страдающей диабетом [22]. SNP вместе с другими находится на участке межгенной области между генами *C2CD4A* и *C2CD4B*, которые расположены близко к *VPS13C*, кодирующему белок транспорта липидов [22]. Рисковый аллель связан с более низкой глюкозостимулированной инсулиновой реакцией, изменением инсулиногенного индекса, что доказывает его связь с риском развития СД2.

Ген *KCNQ1* (*Potassium voltage-gated channel KQT-like subfamily, member 1 – подсемейство Q с калиевым вольтаж-зависимым каналом, тип 1*). Продукт гена *KCNQ1* экспрессируется в островках Лангерганса и участвует в регуляции секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Полиморфизм rs2237892 ассоциирован с риском развития СД2. У иранских пациентов с генотипом CC (rs2237892) риск СД2 снижен более чем на 30 %, по сравнению с группой здоровых доноров, различия носили характер тенденции ( $p = 0,475$ ).

Чувствительный к аденозинтрифосфату калиевый канал ( $K_{ATP}$ ) играет важную роль в регуляции стимулируемой глюкозой секреции инсулина  $\beta$ -клетками посредством связи потенциала клеточной мембраны с клеточным метаболизмом. Пора  $K_{ATP}$ -канала представляет собой гетеродимер, состоящий из четырех тетрамеров калиевого канала (Kir6.2), и высокоаффинный рецептор сульфонилмочевины 1 (sulfonylurea receptor 1, SUR1). SUR1 кодируется геном *ABCC8*, расположенным рядом с геном *KCNJ11*. *KCNJ11* имеет 219 ОНП, шесть из которых получили больше внимания из-за их связи с диабетом. Полиморфизм (rs2237892 аллель 23Lys ОШ = 1,62;  $p = 0,019$ ) гена *KCNJ11* связывают с повышенным риском развития СД2 в кыргызской популяции [23]. Анализ взаимосвязи данного гена в комбинации с другими генами позволил авторам исследования предположить, что ген *KCNJ11* является значимым в риске развития СД2 в популяциях с разной вероятностью (в мавританской популяции (ОШ = 2,08, 95 % ДИ = [1,09–3,97],  $p = 0,026$ ); китайской популяции ханьцев (ОШ = 1,25, 95 % ДИ = [1,04–1,50],  $p = 0,017$ )), преимущественно через формирование ИР [24].

Также показана сильная связь между полиморфизмом rs5219 и предрасположенностью к СД2 у представителей европеоидной расы и в некоторых азиатских популяциях (ОШ = 1,376 (1,085–1,745),  $p = 0,008$ ) [24]. Аллель A (приводит к замене валина на изолейцин в положении 250) снижает чувствительность  $K_{ATP}$ , что приводит к гиперактивности канала и последующему подавлению секреции инсулина. Влияние на секрецию инсулина более значимо у носителей генотипа AA, по сравнению с носителями генотипа GA. Полиморфизмы rs5210 и rs5215 гена *KCNJ11* также могут приводить к неонатальному диабету и врожденной гиперинсулинемии [24].

*TCF7L2* (*Transcription factor 7 like 2 – транскрипционный фактор 7, подобный 2*) кодирует транскрипционный фактор, который, являясь составной частью сигнального пути Wnt, участвует в экспрессии генов, чьи продукты вовлечены в процессы роста и развития  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. IVS3C > T (rs7903146), расположенный в 3-м интроне, имеет два альтернативных аллельных варианта: C и T. Известно, что аллельная комбинация C/T (rs7903146) нарушает способность панкреатических островков продуцировать инсулин в ответ на стимуляцию инсулинотропным интестинальным гормоном или глюкозой. Частота встречаемости и ассоциация с риском развития СД2 различается в разных популяциях. Например, показано, что у европеоидов минорный аллель T встречается чаще, на уровне 22–36 %, среди популяции и характеризуется высоким риском СД2. У азиатов – редко (3–6 %) и не ассоциирован с заболеванием. Однако для гена продемонстрировано патогенное влияние в комбинации с другими генами. У кыргызов IVS3C > T гена *TCF7L2* самостоятельно статистически значимо не ассоциирован с развитием СД2, однако его предрасполагающее влияние выявлялось в составе комбинации с вариантами генотипов *ADIPOQ* (G276T/CC ОШ = 1,97 при 95 % ДИ от 1,07 до 3,61;  $p = 0,04$ ) и *KCNJ11* (Lys23Lys/CC ОШ = 2,65 при 95 % ДИ от 1,12 до 6,28;  $p = 0,042$  и Glu23Lys/CT ОШ = 3,88 при 95 % ДИ от 1,27 до 11,91;  $p = 0,027$ ) [23].

*WFS1* (*Wolfram syndrome 1*) – ген вольфрамина, участвует в регуляции гомеостаза ионов кальция. Исследованиями GWAS показано, что не менее 19 полиморфных вариантов гена *WFS1* связаны с риском СД2. Носители гетерозиготного генотипа TC (rs1801214) в популяции жителей Саудовской Аравии были достоверно связаны с предиабетом (ОШ = 0,60; 95 % ДИ = [0,44–0,80];  $p < 0,01$ ) [25]. Другой наиболее значимый ОНП – rs1046322 *WFS1* – значимо связан с ИМТ и обхватом талии у населения Юго-Восточной Азии. Количественный дефицит гена *WFS1* предрасполагает носителей единственной функциональной копии *WFS1* к диабету и метаболическому синдрому и делает их восприимчивыми к факторам окружающей среды. Однако частота этого ОНП варьируется в популяциях: от 7,2 % у чилийцев до 50 % у сибиряков [26].

*IGF2BP2 (Insulin like growth factor 2 mRNA binding protein 2 – инсулиноподобный фактор роста 2, мРНК-связывающий белок 2)* принадлежит к семейству белков, связывающихся с инсулиноподобным фактором роста 2 (IGF-2) для дальнейшей передачи сигналов инсулина. Исследования GWAS показали, что у азиатов полиморфизмы *IGF2BP2* rs4402960 и rs1470579 ассоциированы с риском развития СД2. Носители генотипа ТТ (rs4402960) имели более высокий риск СД2, чем носители аллеля G (TG + GG) (ОШ = 1,962; 95 % ДИ = [1,065–3,612],  $p = 0,031$ ). Носители СС (rs1470579) были более восприимчивы к СД2, чем носители А (СА + АА) (ОШ = 2,014; 95 % ДИ = [1,114–3,642];  $p = 0,021$ ) [27].

*IRS-1 (Insulin Receptor Substrate-1)* – субстрат 1 инсулинового рецептора. Ген *IRS-1* расположен в 2q36–37 локусе, известно несколько полиморфизмов. Ген кодирует белок, который фосфорилируется тирозинкиназой инсулинового рецептора и тем самым занимает ключевое положение в сигнальном пути инсулина. Такие полиморфизмы, как Gly972Arg, Pro170Arg, Ala513Pro и Met209Thr гена *IRS-1*, приводят к снижению активности фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и развитию резистентности к инсулину и ожирению. Из изученных мутаций наиболее частым в отношении развития СД2 рассматривают вариант замены глицина на аргинин в кодоне 972 (2963G > A, p.Gly972Arg, rs1801278, G972R). Полиморфизм уменьшает степень фосфорилирования *IRS-1* и стимулирует его ингибирующее действие на тирозинкиназу, тем самым снижая скорость сигнального пути действия инсулина в транспорте глюкозы, транслокации транспортера глюкозы и гликогена [28, 29], особенно у пациентов с ожирением [30]. Генотипы GA, GA+AA увеличивают ИР у пациентов с СД2 с тяжелой гипергликемией (ОШ = 2,536; 95 % ДИ = [1,030–6,249];  $p = 0,043$ ) [31]. Выраженное снижение экспрессии *IRS-1* наблюдалось в висцеральной жировой клетчатке, по сравнению с подкожной жировой клетчаткой, у пациентов с морбидным ожирением [32].

*IRS-2* участвует в стимулированном инсулином поглощении глюкозы, метаболической регуляции в печени, в липидном обмене [33]. Замена глицина аспаргатом в положении 1057 гена (Gly1057Asp) представляет собой широко известный полиморфный вариант *IRS-2*, ассоциированный со снижением чувствительности к инсулину и нарушением толерантности к глюкозе, а также с повышенным риском ожирения [34]. У людей с ИМТ < 27 кг/м<sup>2</sup> генотипы GD и DD встречались чаще в контрольной группе, чем в основной. Однако у людей с ИМТ > 27 кг/м<sup>2</sup> в группе пациентов с СД2 преобладали носители аллеля D. Таким образом, авторы сделали заключение, что минорный аллель D ассоциирован с риском развития СД2, хотя разница в частотах аллелей не была статистически значимой (ОШ = 1,55, 95 % ДИ = [0,961–1,41];  $p = 0,108$ ). Комбинированный анализ генотипов показал, что отношение шансов существенно увеличива-

лось, когда аллель R (Gly972Arg) присутствовал вместе с аллелем D (Gly1057Asp) в любой комбинации. В группе с ожирением генотип GG встречался значительно чаще, особенно по сравнению с контрольной группой. Это может указывать на то, что наличие аллеля D у людей с нормальной массой тела защищает от СД2 [34].

*CDKAL1* является ингибитором циклинзависимой киназы 5 (CDK5) [35] и влияет на функцию β-клеток путем ингибирования активности CDK5 и тРНК-модифицирующих ферментов. Исследования подтвердили связь между множественными полиморфизмами гена *CDKAL1* (rs7754840, rs4712524, rs10946398, rs7756992) и риском СД2 в разных популяциях. Так, rs10440833, rs10946398, rs4712523, rs4712524 и rs7754840 гена *CDKAL1* связаны с восприимчивостью к GDM у населения центрального Китая [36], Пакистана [37]. Наиболее высокая степень ассоциации риска развития СД2 и полиморфизма rs10946398 *CDKAL1* [38], что обнаружилось авторами данного метаанализа в различных популяциях. У азиатов различия были статистически значимыми ( $p < 0,01$ ) для доминирующей генетической модели rs10946398 *CDKAL1* (AA против AC+CC) (ОШ = 0,75; 95 % ДИ = [0,64–0,88];  $p = 0,0003$ ), но не для неазиатской популяции пациентов [38].

Ген *HHEX (Hematopoietically expressed – гематопоезически экспрессируемый ген гомеобокса)* ответственен за секрецию соматостатина в δ-клетках поджелудочной железы. Исследование в выборке населения юго-восточного Ирана ( $n = 250$ ), направленное на оценку возможной корреляции между полиморфизмом гена *HHEX* и развитием СД2, показало, что полиморфизмы G/A (rs1111875) и C/T (rs5015480) резко увеличивают риск СД2, в то время как A/G (rs7923837) не был связан с риском или защитной ролью при СД2 [39].

Ген *MTNR1B (Melatonin receptor 1B)* связан с риском развития гестационного СД, однако результаты противоречивы. Установлено, что аллельные комбинации G полиморфизма rs10830963 гена *MTNR1B* были ассоциированы с гипергликемией натощак, нарушением секреции инсулина и СД2. Анализ риска позволил установить рисковые генотипы у европеоидов: CG (ОШ = 1,40; 95 % ДИ = [1,16–1,70];  $p < 0,001$ ) и GG (ОШ = 2,21; 95 % ДИ = [1,54–3,17];  $p < 0,001$ ). У азиатов – CG (ОШ = 1,15; 95 % ДИ = [1,02–1,28];  $p = 0,020$ ) и GG (ОШ = 1,52; 95 % ДИ = [1,23–1,89];  $p < 0,001$ ) [40].

Гены разобщающего белка *UCP2* и *UCP3 (Uncoupling protein 2, 3)*. Они вызывают разобщение окисления и окислительного фосфорилирования в митохондриях скелетных мышц, миокарда и бурой жировой ткани, препятствуют выработке инсулина и замедляют метаболизм жирных кислот. В гене *UCP2* наиболее изучен Ala55Val полиморфизм в 4-м экзоне (rs660339, где происходит замена С на Т в позиции 164 транскрипта), приводящий к изменению аминокислотной последовательности аланина на валин.

Такая замена ассоциирована с высоким риском ожирения и большей частотой возникновения ожирения и СД2 [41]. Однако риск носит популяционно зависимый характер: ОНП связан с повышенной секрецией инсулина у европеоидов и снижением риска СД2 у азиатов. Мутация -866G/A (*rs659366*) гена *UCP2* нарушает нормальную выработку инсулина клетками поджелудочной железы. У азиатов наиболее значительной в патогенезе СД2 является аллельная комбинация AA (ОШ = 1,254; 95 % ДИ = [1,022–1,540];  $p = 0,031$ ) и AG (ОШ = 1,198; 95 % ДИ = [1,047–1,371];  $p = 0,009$ ) [42].

Генетические варианты в генах *глутатионсинтетазы (GSS)* и *гамма-глутамилтрансферазы 7 (GGT7)* – маркеры восприимчивости к СД2, потенциально увеличивают риск заболевания через нарушение метаболизма глутатиона, вносят вклад в патогенез заболевания через внутриклеточный дефицит глутатиона. По мнению I. Azarova et al. [43], генотипы *GSS* G/A-A/A по *rs13041792* достоверно связаны с повышенным риском СД2 (ОШ = 1,21; 95 % ДИ = [1,04–1,42];  $p = 0,046$ ). Между тем SNP *rs6119534* ( $OR = 0,73$ ; 95 % ДИ = [0,53–0,99]) и *rs11546155* ( $OR = 0,42$ ; 95 % ДИ = [0,22–0,80]) гена *GGT7* показали значимые ассоциации со снижением риска СД2.

**Гены, участвующие в формировании резистентности к инсулину.** *ADIPOQ* (ген адипонектина). Наиболее значимые SNP в гене адипонектина, связанные с патогенезом диабета, – *rs17300539*, *rs1501299*, *rs266729*, *rs2241766* [44, 45]. Установлена связь этих полиморфных вариантов с инсулинорезистентностью, дислипидемией и атерогенезом. В ряде исследований выявлены также ассоциации аллелей локуса *rs17366743* с гипoadипонектинемией у лиц с нарушенной толерантностью к углеводам [45–48].

В разных этнических и географических группах мира выявлены связи полиморфных локусов гена *ADIPOQ* с СД2 [45]. Так, ассоциация между *rs1501299* и развитием ожирения установлена в испанской популяции [49]. Д.Л. Бровин и соавт. [50] установили связь *rs2441766* и *rs266729* с концентрацией общего и высокомолекулярного адипонектина сыворотки крови у женщин в г. Санкт-Петербурге с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом. Н. Kaur et al. [51] показали, что полиморфизм *ADIPOQ*-3971A > G (*rs822396*) и +276G > T (*rs1501299*) являются факторами риска ожирения и метаболического синдрома в североиндийской пенджабской популяции. Частота генотипов GG (-3971A > G) и TT (+276G > T) была выше среди пациентов с ожирением ( $p = 0,008$  и  $p = 0,035$  соответственно). Оба вариантных генотипа (-3971GG и +276TT) достоверно повышали риск развития ожирения (ОШ = 1,52;  $p = 0,03$  и ОШ = 1,58,  $p = 0,04$

соответственно). Модель гаплотипа GT (-3971G/+276T) ассоциирована с 3-кратным риском ожирения (ОШ = 2,69;  $p = 0,009$ ) и риском метаболического синдрома (ОШ = 2,73;  $p = 0,009$ ) [51].

В русской популяции исследованы отдельные полиморфизмы 45 T > G (*rs2241766*) гена *ADIPOQ*, ассоциированные с риском развития ожирения и резистентности к инсулину и СД2<sup>2</sup>. Аллельные комбинации TG и GG (*rs2241766*) повышают риск развития СД2 (ОШ = 3,81; 95 % ДИ = [1,79–8,09] и ОШ = 10,0; 95 % ДИ = [2,25–44,7]).

Следует отметить, что исследования ассоциации с СД2 в нескольких популяциях показали противоречивые результаты [52, 53].

*ADIPOR1*, *ADIPOR2*. Рецепторы *ADIPOR1* и *ADIPOR2*, расположенные в разных тканях, связываясь с адипонектином, позволяют реализовать его биологические функции. Рецептор к адипонектину типа 1 (*ADIPOR1*, расположен на хромосоме 1q32) у человека синтезируется преимущественно в скелетной мускулатуре, тогда как рецептор к адипонектину типа 2 (*ADIPOR2*, расположен на хромосоме 12p13.33) экспрессируется главным образом в печени. Д.С. Ходырев и соавт. [54] выявили ассоциацию полиморфного маркера *rs11061971* гена *ADIPOR2* с развитием СД2 в русской популяции ( $p = 0,004$  – при сравнении частот аллелей,  $p = 0,011$  – при сравнении частот генотипов). Согласно исследованию, наличие аллеля A и генотипа AA снижало риск развития СД2 ( $OR = 0,76$  и  $0,75$  соответственно), а у носителей аллеля T и генотипа TT риск развития СД2 был увеличен ( $OR = 1,31$  и  $1,63$  соответственно). Установлено [55], что аллель GA полиморфизма +795 G/A (*rs16928751*) гена *ADIPOR2* связан с высоким ИМТ у больных СД2 в популяции населения Республики Крым. Носители генотипа TG полиморфизма -102 T/G (*rs2275737*) гена *ADIPOR1* имели высокий риск уровня HbA1c (в 1,36 раза, по сравнению с носителями TT,  $p < 0,05$ ). У носителей TT полиморфизма -106 T/C (*rs2275738*) гена *ADIPOR1* установлена более высокая концентрация глюкозы в крови (в 1,14 раза, нежели у носителей генотипа CC,  $p < 0,05$ ).

*LEP* (ген лептина) кодирует белок, выделяемый белыми адипоцитами в кровоток, и играет важную роль в регуляции энергетического гомеостаза. Циркулирующий лептин связывается с рецептором лептина (ген *LEPR*) в головном мозге, активирует нижележащие сигнальные пути, препятствующие приему пищи, и способствует расходу энергии. Был зарегистрирован ряд мутаций гена лептина *LEP* *rs7799039* (-2548 G/A) и рецептора лептина *LEPR* *rs1137101* (Gln223Arg), связанных с развитием СД2 [56–58]. Особое внимание уделяется влиянию SNP *rs1137101* гена *LEPR* на ожирение. С.О. Mărginean et al. [59]

<sup>2</sup> Вахромеева К.А. Полиморфные генетические маркеры сахарного диабета 2-го типа и их ассоциации с клинико-метаболическими показателями в русской популяции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень, 2015. – 23 с.

показали, что наиболее частыми генотипами полиморфизмов генов *LEPR* 223, 1019, 492 и 976 у детей с ожирением были AG+GG для гена *LEPR* 223 ( $p = 0,0001$ ) и GA+AA для гена *LEPR* 1019 ( $p = 0,0001$ ). Полиморфизмы *LEP* – rs7799039 и rs2167270 – ассоциировались с ожирением в тайваньской [60] и арабской [61] популяциях (ОШ = 1,85; 95 % ДИ = [1,37–2,5]). В то же время влияние комбинированных полиморфизмов генов рецепторов адипонектина и лептина оспаривается в некоторых исследованиях [62, 63]. Показано, что в крымской популяции пациентов с СД2 аллельная комбинация GG полиморфизма (rs7799039) гена *LEP* была ассоциирована с высоким систолическим давлением [64].

*PPAR $\gamma$*  (*PPARG*) кодирует белок PPARG, ядерный рецептор с функцией регуляции транскрипции генов (*LPL*, *FATP* и др.). Ген *PPAR $\gamma$*  тесно вовлечен в регуляцию липидного обмена, в основном за счет его экспрессии в жировой ткани и печени [65]. Мутации в *PPARG* могут нарушать эти регуляторные механизмы, приводя к метаболическим нарушениям и повышенному сердечно-сосудистому риску [66]. Е. Pokushalov et al. [67] выявили специфические полиморфизмы в промоторе PPARG, в частности rs10865710 и rs3856806, которые в значительной степени связаны с уровнями глюкозы у пациентов с СД. Анализ подгрупп обнаружил значительные различия в липидных профилях, связанные с полиморфизмом PPARG-. Снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности было на 11,7 % выше у лиц с полиморфизмами PPARG, чем у лиц без них (95 % ДИ от -19,3 до -4,0 %;  $p < 0,01$ ).

Учитывая, что полиморфизмы Pparg2 Pro12Ala и IL-6-174G > C выполняют функции регуляции массы тела с потенциальной ролью в риске ожирения во всем мире [68], они являются перспективными для ассоциативных исследований фенотипов ожирения.

*FTO* (fat mass and obesity) кодирует 2-оксoglутарат-зависимую деметилазу нуклеиновой кислоты, что может быть связано с увеличением жировых отложений, приводящим к ожирению. Ген расположен в хромосоме 16q12.2 и содержит вариации в его интронных областях. Установлено, что экспрессия мРНК FTO была ниже у пациентов с ожирением и СД2, по сравнению с контрольной группой ( $r = 0,401$ ,  $p < 0,001$ ) [69]. Изучены полиморфизмы гена *FTO* rs9939609, rs141115189, rs9926289, rs11075990, rs1121980, rs17817449, rs3751812, rs9939609, rs9940128, rs9941349 и rs9939609 в риске развития СД2, ассоциированного с ожирением и другими компонентами метаболического синдрома (высокий уровень глюкозы и триглицеридов натощак, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности) [70–76]. Показано, что минорные гомозиготные генотипы полиморфизмов rs11075990, rs1121980, rs17817449, rs3751812, rs9939609, rs9940128, rs9941349 гена *FTO* ассоциированы с риском развития СД2 (ОШ = 2,20–2,78;  $p < 0,05$ ) [75].

*IL-6* (интерлейкин-6) – провоспалительный цитокин, который синтезируется главным образом макрофагами. Его роль в развитии инсулинорезистентности определена в основном возможностью во время физических упражнений увеличить поглощение глюкозы с формированием гипертрофии мышц, миогенезе и окислением жирных кислот в скелетных мышцах [77, 78]. Ген *IL-6* расположен на хромосоме 7p21, включает семь экзонов. Наиболее распространенный SNP расположен в промоторной зоне –174 гена *IL-6* и связан с заменой G на C (rs1800795) [79]. У гомозигот по аллелю C выявляется более низкий уровень *IL-6* в плазме, ассоциированный с более низкой концентрацией гликозилированного гемоглобина в крови и уровнем инсулина натощак, по сравнению с носителями аллеля G. В то же время есть сообщения, указывающие на отсутствие ассоциации между аллельными комбинациями CC и GC и риском развития СД2 ( $p = 0,039$ ) [79].

*AKT* кодирует белок, состоящий из 480 аминокислотных остатков, и включает три домена. АКТ подразделяются на три изоформы (АКТ1, АКТ2 и АКТ3) на основании различий в аминокислотных остатках серина / треонина. АКТ2 обнаруживается в чувствительных к инсулину тканях (печени, мышцах и жировой ткани), кодируется геном, расположенным на хромосоме 19q13.1. Серин / треониновая киназа АКТ2 является эффекторным белком в сигнальном пути инсулина и связана с метаболическими действиями инсулина [80]. Вариации гена *AKT2* связаны с СД2, гипергликемией натощак и постпрандиальной гиперинсулинемией. Мутация, связанная с редким аллелем p.Pro50Thr *AKT2*, была ассоциирована с особенностями метаболического синдрома, липодистрофией и риском СД2 в финской популяции (ОШ = 1,05; 95 % ДИ = [1,0–1,1];  $p < 0,001$ ) [81]. Мутация p.Pro50Thr в *AKT2* вызывает снижение поглощения глюкозы в чувствительных к инсулину тканях и связана с повышенным уровнем инсулина в крови натощак и риском развития СД2 ( $p = 0,038$ ). Мутация (p.E17K) в гене *AKT2* может привести к нарушению сигнального пути инсулина, что приводит к снижению уровней инсулина в плазме, кетоновых тел, жирных кислот и глюкозы [81–83].

**Гены, связанные с метаболизмом глюкозы.** *GSKR* (глюкокиназа) определяет порог глюкозостимулированной секреции инсулина (GSI), контролирует глюконеогенез и синтез гликогена в гепатоцитах. Известны два полиморфных варианта гена *GSKR* – rs780094 и rs1260326. В исследовании было показано, что генотип AA (rs780094) ассоциирован с гипертриглицеридемией у пациентов с СД (ОШ = 5,335; 95 % ДИ = [1,779–15,99];  $p = 0,003$ ). Генотип TT (rs1260326) связан с уровнями НОМА-IR, FPG и триглицеридов (ОШ = 4,523; 95 % ДИ = [1,458–14,03],  $p = 0,009$ ). При изменении C на T происходит замена пролина на лейцин в аминокислотной последовательности кодируемого белка. Модификация структуры белка изменяет его функ-

цию и связана со снижением уровня глюкозо-6-фосфатазы и повышением уровня GSK, фосфофруктокиназы и синтазы жирных кислот. Эти метаболические изменения потенциально могут объяснить более низкие уровни глюкозы в плазме и более высокие уровни триглицеридов [84, 85].

**G6PC2.** Каталитическая субъединица 2 глюкозо-6-фосфата (G6PC2) противодействует активности GSK поджелудочной железы, конкурируя за использование глюкозы. Два однонуклеотидных полиморфизма rs560887 и rs563694 связаны с гипергликемией у европейцев. Никаких значимых результатов по возрасту и полу среди доминантных и рецессивных моделей полиморфизма гена G6PC2 не наблюдалось ( $p > 0,05$ ) [85].

**Роль генотипа в молекулярных механизмах развития сахарного диабета 2-го типа.** Вероятным общим механизмом, объясняющим повышение инсулинорезистентности, повышение уровня глюкозы и инсулина, могут быть дефекты сигнального пути инсулина. Этот факт подтверждается накопленными данными [86], подкрепленными результатами нашего исследования [55, 64].

Стимулируемый инсулином транспорт глюкозы происходит через *PI3K/АКТ-зависимый путь* (фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа В), что приводит к перемещению GLUT4 (переносчик глюкозы 4) на плазматическую мембрану для присоединения глюкозы и активации гликогенсинтазы. При стимуляции инсулином *PI3K* фосфорилирует фосфолипиды мембран и превращает PIP2 (фосфотидилинозитол-4,5-бисфосфат) в PIP3 (фосфотидилинозитол-3,4,5-трифосфат). Этот комплекс фосфорилирует / активирует *PDK1* и *PDK2* (фосфоинозитид-зависимые киназы), что приводит к активации фосфорилирования *АКТ/PKB* и *PKC* (протеинкиназа С) для перемещения *GLUT4* на плазматическую мембрану из внутриклеточного пространства. Носители генотипов rs2494746 CG/GG или rs2494738 GA/GG в *АКТ1* имели более высокий риск СД2, по сравнению с гомозиготными носителями [87].

Инсулинорезистентность при СД2 характеризуется несколькими дефектами в каскаде передачи сигналов инсулина. Это подтверждается изменениями экспрессии генов, кодирующих метаболические пути у пациентов с СД2 (*IR, IRS, PI3K, АКТ* и *GLUT4*) [88].

В дополнение к передаче сигналов инсулина через *PI3K* инсулин может активировать *митоген-активируемую протеинкиназу (MAP) ERK*, что при-

водит к экспрессии *kB* (IkB) и NF-kB и ингибиторов *янус-киназ/преобразователей сигналов и активаторов транскрипции (JAK/STAT)*, инициируя транскрипцию провоспалительных генов, в частности *IL-6* [89]. Кроме того, фосфорилированный STAT3 индуцирует экспрессию *SOCS3*, который действует как ингибитор обратной связи сигнального пути лептина, таким образом влияя на аппетит [90]. Алиментарная гипергликемия усиливает синтез жирных кислот, что активирует гены *PPAR $\gamma$* , вызывая нисходящий каскад экспрессии генов, усиливающих липогенез и, как следствие, новый цикл экспрессии *PPAR $\gamma$* , а также *TLR4* [91], что активирует гены, кодирующие множественные медиаторы воспаления, в том числе промотор гена СРБ, взаимодействующий с *IL-1* и *IL-6* [92]. Провоспалительные медиаторы путем прямого и непрямого повреждающего действия на клеточные мембраны усиливают липолиз, повышая концентрацию свободных жирных кислот, что окончательно замыкает генетически детерминированные порочные круги патогенеза СД2 [93].

Практическим приложением использования генетической информации является прогнозирование риска развития СД2 с использованием кембриджской и фрамингенской расчетных моделей риска СД2, учитывающих возраст, пол, проведение сахароснижающей терапии, отягощенный по развитию СД2 семейный анамнез, ИМТ, курение, а также уровень липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, гликемии натощак [94]. Исследование генетического статуса, в том числе ключевых генов, таких как *PPAR $\gamma$* , *TLR4*, *IRS* и *IL-6*, может стать маркером раннего выявления СД2, особенно у пациентов с отягощенным семейным анамнезом по данному заболеванию.

**Выводы.** Большое количество полиморфизмов, ассоциированных с развитием СД2, выявлено в различных географических и этнических группах мира. Маркеры SNP генов ключевых молекулярно-генетических механизмов СД2, в частности *PPAR $\gamma$* , *TLR4*, *IRS* и *IL-6*, позволят увеличить вероятность обнаружения наследственной предрасположенности к сахарному диабету, а также обеспечить раннее выявление групп генетического риска с целью спецификации профилактических мероприятий.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

1. Health literacy in type 2 diabetes patients: a systematic review of systematic reviews / R. Caruso, A. Magon, I. Baroni, F. Dellafore, C. Arrigoni, F. Pittella, D. Ausili // *Acta Diabetol.* – 2018. – Vol. 55, № 1. – P. 1–12. DOI: 10.1007/s00592-017-1071-1
2. Public health approaches to Type 2 diabetes prevention: the US National Diabetes Prevention Program and Beyond / S.M. Gruss, K. Nhim, E. Gregg, M. Bell, E. Luman, A. Albright // *Curr. Diab. Rep.* – 2019. – Vol. 19, № 9. – P. 78. DOI: 10.1007/s11892-019-1200-z
3. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus / U. Galicia-Garcia, A. Benito-Vicente, S. Jebari, A. Larrea-Sebal, H. Siddiqi, K.B. Uribe, H. Ostolaza, C. Martin // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 17. – P. 6275. DOI: 10.3390/ijms21176275

4. Newgard C.B. Metabolomics and Metabolic Diseases: Where Do We Stand? // *Cell Metab.* – 2017. – Vol. 25, № 1. – P. 43–56. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.09.018
5. Генетические аспекты сахарного диабета 2-го типа / Т.А. Киселева, Ф.В. Валеева, Д.Р. Исламова, М.С. Медведева // *Практическая медицина.* – 2023. – Т. 21, № 3. – С. 14–18.
6. Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis / M. Vujkovic, J.M. Keaton, J.A. Lynch, D.R. Miller, J. Zhou, C. Tcheandjieu, J.E. Huffman, T.L. Assimes [et al.] // *Nat. Genet.* – 2020. – Vol. 52, № 7. – P. 680–691. DOI: 10.1038/s41588-020-0637-y
7. Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. Молекулярно-генетические особенности развития сахарного диабета и возможности персонализации терапии // *Сахарный диабет.* – 2020. – Т. 23, № 5. – С. 467–474. DOI: 10.14341/DM12486
8. Ассоциация полиморфных локусов предрасположенности к сахарному диабету 2-го типа в различных этнических группах Российской Федерации / Д.Ш. Авзалетдинова, Т.В. Моругова, Л.Ф. Шарипова, О.В. Кочетова // *Сахарный диабет.* – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 262–272. DOI: 10.14341/DM12531
9. Glucose metabolism-related gene polymorphisms as the risk predictors of type 2 diabetes / C. Li, Y. Yang, X. Liu, Z. Li, H. Liu, Q. Tan // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 97. DOI: 10.1186/s13098-020-00604-5
10. The sirtuins promote Dishevelled-1 scaffolding of TIAM1, Rac activation and cell migration / M. Saxena, S.S. Dykes, S. Malyarchuk, A.E. Wang, J.A. Cardelli, K. Pruitt // *Oncogene.* – 2015. – Vol. 34, № 2. – P. 188–198. DOI: 10.1038/onc.2013.549
11. SIRT1 and insulin resistance / Y. Cao, X. Jiang, H. Ma, Y. Wang, P. Xue, Y. Liu // *J. Diabetes Complications.* – 2016. – Vol. 30, № 1. – P. 178–183. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.08.022
12. Association of Genetic Variants of SIRT1 With Type 2 Diabetes Mellitus / J. Han, M. Wei, Q. Wang, X. Li, C. Zhu, Y. Mao, L. Wei, Y. Sun, W. Jia // *Gene Expr.* – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 177–185. DOI: 10.3727/105221615X14399878166195
13. Pancreatic  $\beta$ -cell identity, glucose sensing and the control of insulin secretion / G.A. Rutter, T.J. Pullen, D.J. Hodson, A. Martinez-Sanchez // *Biochem. J.* – 2015. – Vol. 466, № 2. – P. 203–218. DOI: 10.1042/BJ20141384
14. Common genetic variation in the glucokinase gene (GCK) is associated with type 2 diabetes and rates of carbohydrate oxidation and energy expenditure / Y.L. Muller, P. Piaggi, D. Hoffman, K. Huang, B. Gene, S. Kobes, M.S. Thearle, W.C. Knowler [et al.] // *Diabetologia.* – 2014. – Vol. 57, № 7. – P. 1382–1390. DOI: 10.1007/s00125-014-3234-8
15. Functional Genomics in Pancreatic  $\beta$  Cells: Recent Advances in Gene Deletion and Genome Editing Technologies for Diabetes Research / M. Hu, I. Cherkaoui, S. Misra, G.A. Rutter // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2020. – Vol. 11. – P. 576632. DOI: 10.3389/fendo.2020.576632
16. HNF1A gene p.I27L is associated with early-onset, maturity-onset diabetes of the young-like diabetes in Turkey / S. Beysel, N. Eyerci, F.A. Pinarli, M. Kizilgul, O. Ozcelik, M. Caliskan, E. Cakal // *BMC Endocr. Disord.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 51. DOI: 10.1186/s12902-019-0375-2
17. Ассоциация полиморфизмов генов SLC30A8 и MC4R с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа / Е.С. Мельникова, С.В. Мустафина, О.Д. Рымар, А.А. Иванова, Л.В. Щербакова, М. Бобак, С.К. Малютина, М.И. Воевода, В.Н. Максимов // *Сахарный диабет.* – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 215–225. DOI: 10.14341/DM12767
18. The genetic architecture of type 2 diabetes / C. Fuchsberger, J. Flannick, T.M. Teslovich, A. Mahajan, V. Agarwala, K.J. Gaulton, C. Ma, P. Fontanillas [et al.] // *Nature.* – 2016. – Vol. 536, № 7614. – P. 41–47. DOI: 10.1038/nature18642
19. Krentz N.A.J., Gloyn A.L. Insights into pancreatic islet cell dysfunction from type 2 diabetes mellitus genetics // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 16, № 4. – P. 202–212. DOI: 10.1038/s41574-020-0325-0
20. The peptidylglycine- $\alpha$ -amidating monooxygenase (*PAM*) gene rs13175330 A > G polymorphism is associated with hypertension in a Korean population / H.J. Yoo, M. Kim, M. Kim, J.S. Chae, S.-H. Lee, J.H. Lee // *Hum. Genomics.* – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. 29. DOI: 10.1186/s40246-017-0125-3
21. Defining type 2 diabetes polygenic risk scores through colocalization and network-based clustering of metabolic trait genetic associations / S. Ghatan, J. van Rooij, M. van Hoek, C.G. Boer, J.F. Felix, M. Kavousi, V.W. Jaddoe, E.J.G. Sijbrands [et al.] // *Genome Med.* – 2024. – Vol. 16, № 1. – P. 10. DOI: 10.1186/s13073-023-01255-7
22. The diabetogenic VPS13C/C2CD4A/C2CD4B rs7172432 variant impairs glucose-stimulated insulin response in 5,722 non-diabetic Danish individuals / N. Grarup, M. Overvad, T. Sparsø, D.R. Witte, C. Pisinger, T. Jørgensen, T. Yamauchi, K. Hara [et al.] // *Diabetologia.* – 2011. – Vol. 54, № 4. – P. 789–794. DOI: 10.1007/s00125-010-2031-2
23. Риск развития сахарного диабета 2-го типа у населения Кыргызстана при наличии полиморфизмов генов ADIPOQ (G276T), KCNJ11 (Glu23Lys), TCF7L2 (IVS3C > T) / Ж.Т. Исакова, Е.Т. Талайбекова, Д.А. Асамбаева, А.С. Керимкулова, О.С. Лунегова, Н.М. Алдашева, А.А. Алдашев // *Терапевтический архив.* – 2017. – Т. 89, № 10. – С. 40–47. DOI: 10.17116/terarkh2017891040-47
24. KCNJ11: Genetic Polymorphisms and Risk of Diabetes Mellitus / P. Haghvirdizadeh, Z. Mohamed, N.A. Abdullah, P. Haghvirdizadeh, M.S. Haerian, B.S. Haerian // *J. Diabetes Res.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 908152. DOI: 10.1155/2015/908152
25. Genetic Variants of *HNF4A*, *WFS1*, *DUSP9*, *FTO*, and *ZFAND6* Genes Are Associated with Prediabetes Susceptibility and Inflammatory Markers in the Saudi Arabian Population / D.N. Binjawhar, M.G.A. Ansari, S. Sabico, S.D. Hussain, A.M. Alenad, M.S. Alokail, A.A. Al-Masri, N.M. Al-Daghri // *Genes (Basel).* – 2023. – Vol. 14, № 3. – P. 536. DOI: 10.3390/genes14030536
26. The miR-668 binding site variant rs1046322 on *WFS1* is associated with obesity in Southeast Asians / M.M. Hammad, M. Abu-Farha, P. Hebbbar, E. Anoop, B. Chandry, M. Melhem, A. Channanath, F. Al-Mulla [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2023. – Vol. 14. – P. 1185956. DOI: 10.3389/fendo.2023.1185956
27. Association between IGF2BP2 Polymorphisms and Type 2 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study and Meta-Analysis / P. Rao, H. Wang, H. Fang, Q. Gao, J. Zhang, M. Song, Y. Zhou, Y. Wang, W. Wang // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2016. – Vol. 13, № 6. – P. 574. DOI: 10.3390/ijerph13060574
28. Association between insulin receptor substrate 1 gene polymorphism rs1801278 and gestational diabetes mellitus: an updated meta-analysis / L. Shen, J. Liu, X. Zhao, A. Wang, X. Hu // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2024. – Vol. 16, № 1. – P. 62. DOI: 10.1186/s13098-024-01289-w

29. Insulin Receptor Substrate 1 Gly972Arg (rs1801278) Polymorphism Is Associated with Obesity and Insulin Resistance in Kashmiri Women with Polycystic Ovary Syndrome / S.U.A. Rasool, M. Nabi, S. Ashraf, S. Amin // *Genes (Basel)*. – 2022. – Vol. 13, № 8. – P. 1463. DOI: 10.3390/genes13081463
30. Prevalence of Insulin Receptor Substrate-1 Gene (G972R) Polymorphism, Insulin Resistance, and Determination of  $\beta$ -Cell Function among Overweight and Obese Persons with Type 2 Diabetes Mellitus / T.N. Htwe, O.M. Thein, S.W. Hmone, M. Thandar // *J. ASEAN Fed. Endocr. Soc.* – 2021. – Vol. 36, № 1. – P. 25–30. DOI: 10.15605/jafes.036.01.03
31. IRS-1 genetic polymorphism (r.2963G > A) in type 2 diabetes mellitus patients associated with insulin resistance / A.A. Yousef, E.G. Behiry, W.M.A. Allah, A.M. Hussien, A.A. Abdelmoneam, M.H. Imam, D.M. Hikal // *Appl. Clin. Genet.* – 2018. – Vol. 11. – P. 99–106. DOI: 10.2147/TACG.S171096
32. Differential expression of insulin receptor substrate-1 (IRS-1) in visceral and subcutaneous adipose depots of morbidly obese subjects undergoing bariatric surgery in a tertiary care center in north India; SNP analysis and correlation with metabolic profile / M. Sharma, S. Aggarwal, U. Nayar, N.K. Vikram, A. Misra, K. Luthra // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2021. – Vol. 15, № 3. – P. 981–986. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.04.014
33. Pei J., Wang B., Wang D. Current Studies on Molecular Mechanisms of Insulin Resistance // *J. Diabetes Res.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 1863429. DOI: 10.1155/2022/1863429
34. The combined role of allelic variants of *IRS-1* and *IRS-2* genes in susceptibility to type2 diabetes in the Punjabi Pakistani subjects / A. Ijaz, S. Babar, S. Sarwar, S.U. Shahid, Shabana // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2019. – Vol. 11. – P. 64. DOI: 10.1186/s13098-019-0459-1
35. Inhibition of Cdk5 promotes  $\beta$ -cell differentiation from ductal progenitors / K.-C. Liu, G. Leuckx, D. Sakano, P.A. Seymour, C.L. Mattsson, L. Rautio, W. Staels, Y. Verdonck [et al.] // *Diabetes*. – 2018. – Vol. 67, № 1. – P. 58–70. DOI: 10.2337/db16-1587
36. Association of the *CDKAL1* gene polymorphism with gestational diabetes mellitus in Chinese women / C. Huang, Y. Guo, W. Li, B. Xiang, J. Zeng, F. Zhou, L. She, P. Zhang [et al.] // *BMJ Open Diabetes Res. Care.* – 2023. – Vol. 11, № 2. – P. e003164. DOI: 10.1136/bmjdr-2022-003164
37. Association of *CDKAL1* gene polymorphism (rs10946398) with gestational diabetes mellitus in Pakistani population / A. Asghar, S. Firasat, K. Afshan, S. Naz // *Mol. Biol. Rep.* – 2023. – Vol. 50, № 1. – P. 57–64. DOI: 10.1007/s11033-022-08011-x
38. Association of *CDKAL1* RS10946398 Gene Polymorphism with Susceptibility to Diabetes Mellitus Type 2: A Meta-Analysis / N. Xu, T.-T. Zhang, W.-J. Han, L.-P. Yin, N.-Z. Ma, X.-Y. Shi, J.-J. Sun // *J. Diabetes Res.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 1254968. DOI: 10.1155/2021/1254968
39. HHEX gene polymorphisms and type 2 diabetes mellitus: A case-control report from Iran / H. Galavi, F. Mollashaheeh-Kohkan, R. Saravani, S. Sargazi, N. Noorzehi, H. Shahraki // *J. Cell. Biochem.* – 2019. – Vol. 120, № 10. – P. 16445–16451. DOI: 10.1002/jcb.28788
40. MTNR1B genotype and effects of carbohydrate quantity and dietary glycaemic index on glycaemic response to an oral glucose load: The OmniCarb trial / Y. Heianza, T. Zhou, X. Wang, J.D. Furtado, L.J. Appel, F.M. Sacks, L. Qi // *Diabetologia*. – 2024. – Vol. 67, № 3. – P. 506–515. DOI: 10.1007/s00125-023-06056-6
41. Uncoupling Protein 2 as a Pathogenic Determinant and Therapeutic Target in Cardiovascular and Metabolic Diseases / R. Stanzione, M. Forte, M. Cotugno, F. Bianchi, S. Marchitti, C.L. Busceti, F. Fornai, S. Rubattu // *Curr. Neuropharmacol.* – 2022. – Vol. 20, № 4. – P. 662–674. DOI: 10.2174/1570159X19666210421094204
42. Xu L., Chen S., Zhan L. Association of uncoupling protein-2 -866G/A and Ala55Val polymorphisms with susceptibility to type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of case-control studies // *Medicine (Baltimore)*. – 2021. – Vol. 100, № 6. – P. e24464. DOI: 10.1097/MD.00000000000024464
43. Azarova I., Klysova E., Polonikov A. The Link between Type 2 Diabetes Mellitus and the Polymorphisms of Glutathione-Metabolizing Genes Suggests a New Hypothesis Explaining Disease Initiation and Progression // *Life (Basel)*. – 2021. – Vol. 11, № 9. – P. 886. DOI: 10.3390/life11090886
44. Adiponectin gene polymorphisms associated with diabetes mellitus: A descriptive review / M. Howlader, I. Sultana, F. Akter, M. Hossain [et al.] // *Heliyon*. – 2021. – Vol. 7, № 8. – P. e07851. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e07851
45. Associations between two common single nucleotide polymorphisms (rs2241766 and rs1501299) of ADIPOQ gene and coronary artery disease in type 2 diabetic patients: a systematic review and meta-analysis / N. Zhao, N. Li, S. Zhang, Q. Ma, C. Ma, X. Yang, J. Yin, R. Zhang [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 31. – P. 51994–52005. DOI: 10.18632/oncotarget.18317
46. Ассоциация аллелей гена адипонектина с сахарным диабетом 2-го типа у жителей Башкортостана / Д.Ш. Авзалетдинова, Л.Ф. Шарипова, О.В. Кочетова, Т.В. Моругова, О.Е. Мустафина // *Проблемы Эндокринологии*. – 2019. – Т. 65, № 1. – С. 31–38. DOI: 10.14341/probl9426
47. Ghoshal K., Bhattacharyya M. Adiponectin: probe of the molecular paradigm associating diabetes and obesity // *World J. Diabetes*. – 2015. – Vol. 6, № 1. – P. 151–166. DOI: 10.4239/wjd.v6.i1.151
48. Анализ ассоциаций полиморфных маркеров гена TCF7L2 с сахарным диабетом 2-го типа у жителей Республики Татарстан / Ф.В. Валеева, Т.А. Киселева, К.Б. Хасанова, И.И. Ахметов, Е.В. Валеева, Р.М. Набиуллина // *Медицинский альманах*. – 2017. – № 6 (51). – С. 126–129.
49. Role of rs1501299 variant in the adiponectin gene on total adiponectin levels, insulin resistance and weight loss after a Mediterranean hypocaloric diet / D.A. de Luis, O. Izaola, D. Primo, E. Gómez-Hoyos, A. Ortola, J.J. López-Gómez, R. Aller // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2019. – Vol. 148. – P. 262–267. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.11.007
50. Варианты гена адипонектина (ADIPOQ) rs2441766 и rs266729: ассоциация с концентрацией общего и высокомолекулярного адипонектина сыворотки крови у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом / Д.Л. Бровин, К.В. Драчева, А.А. Пантелеева, О.Д. Беляева, С.Н. Пчелина, Е.А. Баженова, Т.Л. Каронова, Д.А. Колодина [и др.] // *Медицинская генетика*. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 25–34. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.01.25-34
51. Genetic association of ADIPOQ gene variants (–3971A > G and +276G > T) with obesity and metabolic syndrome in North Indian Punjabi population / H. Kaur, B. Badaruddoza, V. Bains, A. Kaur // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, № 9. – P. e0204502. DOI: 10.1371/journal.pone.0204502

52. Meta-analysis of the association of ADIPOQ G276T polymorphism with insulin resistance and blood glucose / S. Ouyang, D. Cao, Z. Liu, F. Ma, J. Wu // *Endocrine*. – 2014. – Vol. 47, № 3. – P. 749–757. DOI: 10.1007/s12020-014-0317-8
53. The Association of SNP276G > T at Adiponectin Gene with Insulin Resistance and Circulating Adiponectin in Morbid Obese Patients after a Biliopancreatic Diversion Surgery / D.A. de Luis, D. Pacheco, D. Primo, O. Izaola, R. Aller // *Obes. Surg.* – 2017. – Vol. 27, № 12. – P. 3247–3252. DOI: 10.1007/s11695-017-2766-7
54. Анализ ассоциации полиморфных маркеров генов ADIPOQ, ADIPOR1 и ADIPOR2 с сахарным диабетом 2-го типа / Д.С. Ходырев, А.Г. Никитин, А.Н. Бровкин, Е.Ю. Лаврикова, Н.О. Лебедева, О.К. Викулова, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2015. – Т. 18, № 2. – С. 5–11. DOI: 10.14341/DM201525-11
55. Polymorphism in Adiponectin and Adiponectin Receptor Genes in Diabetes Mellitus Pathogenesis / I. Shramko, E. Ageeva, E. Krutikov, K. Maliy, I. Repinskaya, I. Fomochkina, A. Kubishkin, A. Gurtovaya [et al.] // *Pathophysiology*. – 2022. – Vol. 29, № 1. – P. 81–91. DOI: 10.3390/pathophysiology29010008
56. Метаболизм и ожирение: вклад гена рецептора лептина / К.Д. Иевлева, Т.А. Баирова, Л.В. Рычкова, Е.А. Шенеман, Е.Е. Храмова, Л.И. Колесникова // *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. – 2017. – Т. 2, № 5 (1). – С. 56–62. DOI: 10.12737/article\_59e85cb55584e4.51145791
57. Межгенные взаимодействия и вклад полиморфных локусов генов KCNJ11, ADIPOQ, оментина, лептина, TCF7L2 и PPAR $\gamma$  в развитие сахарного диабета 2-го типа в Кыргызской популяции: предварительные результаты исследования по типу случай – контроль с использованием MDR-анализа / Ж.Т. Исакова, Э.Т. Талайбекова, Б.Ж. Жыргалбекова, Э.М. Миррахимов, Н.М. Алдашева, А.А. Алдашев // *Проблемы Эндокринологии*. – 2018. – Т. 64, № 4. – С. 216–225. DOI: 10.14341/probl8344
58. Genetic predisposition of LEPR (rs1137101) gene polymorphism related to type 2 diabetes mellitus – a meta-analysis / R. Veerabathiran, P. Aswathi, B. Iyshwarya, D. Rajasekaran, A. Hussain Rs // *Ann. Med.* – 2023. – Vol. 55, № 2. – P. 2302520. DOI: 10.1080/07853890.2024.2302520
59. New Insights Regarding Genetic Aspects of Childhood Obesity: A Minireview / C.O. Mărginean, C. Mărginean, L.E. Meliț // *Front. Pediatr.* – 2018. – Vol. 6. – P. 271. DOI: 10.3389/fped.2018.00271
60. Modification effect of sex and obesity on the correlation of LEP polymorphisms with leptin levels in Taiwanese obese women / D.-M. Duan, J.-Y. Jhang, S. Wu, M.-S. Teng, L.-A. Hsu, Y.-L. Ko // *Mol. Genet. Genomic Med.* – 2020. – Vol. 8, № 3. – P. e1113. DOI: 10.1002/mgg3.1113
61. Genetic Studies of Metabolic Syndrome in Arab Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis / Z. Al-Homedi, N. Afify, M. Memon, H. Alsafar, G. Tay, H.F. Jelinek, M. Mousa, N. Abu-Samra, W. Osman // *Front. Genet.* – 2021. – Vol. 12. – P. 733746. DOI: 10.3389/fgene.2021.733746
62. Mikhailova S.V., Ivanoshchuk D.E. Innate-Immunity Genes in Obesity // *J. Pers. Med.* – 2021. – Vol. 11, № 11. – P. 1201. DOI: 10.3390/jpm1111201
63. Association of ADIPOQ, leptin, LEPR, and resistin polymorphisms with obesity parameters in Hammam Sousse Sah-loul Heart Study / N. Zayani, A. Omezzine, I. Boumaiza, O. Achour, L. Rebhi, J. Rejeb, N.B. Rejeb, A.B. Abdelaziz, A. Bouslama // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2017. – Vol. 31, № 6. – P. e22148. DOI: 10.1002/jcla.22148
64. Association between Adiponectin and Leptin Receptor Genetic Polymorphisms and Clinical Manifestations of Metabolic Syndrome / Yu.I. Shramko, E.S. Ageeva, K.D. Maliy, I.N. Repinskaya, C.O. Tarimov, I.I. Fomochkina, A.V. Kubishkin, O.V. Ostapenko [et al.] // *J. Diabetes Res.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 9881422. DOI: 10.1155/2022/9881422
65. The Role of PPAR $\gamma$  Gene Polymorphisms, Gut Microbiota in Type 2 Diabetes: Current Progress and Future Prospects/ Y.-K. Zhao, X.-D. Zhu, R. Liu, X. Yang, Y.-L. Liang, Y. Wang // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2023. – Vol. 16. – P. 3557–3566. DOI: 10.2147/DMSO.S429825
66. The Single Nucleotide Polymorphism *PPARG2* Pro12Ala Affects Body Mass Index, Fat Mass, and Blood Pressure in Severely Obese Patients / A.P. Dos Santos Rodrigues, L. Pereira Souza Rosa, H. Delleon da Silva, E. de Paula Silveira-Lacerda, E. Aparecida Silveira // *J. Obes.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 2743081. DOI: 10.1155/2018/2743081
67. Evaluating the Impact of Omega-3 Fatty Acid (Soloways<sup>TM</sup>) Supplementation on Lipid Profiles in Adults with PPAR $\gamma$  Polymorphisms: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / E. Pokushalov, A. Ponomarenko, S. Bayramova, C. Garcia, I. Pak, E. Shraimer, E. Voronina, E. Sokolova [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 16, № 1. – P. 97. DOI: 10.3390/nu16010097
68. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults // *Lancet*. – 2024. – Vol. 403, № 10431. – P. 1027–1050. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2
69. *FTO*: a critical role in obesity and obesity-related diseases / D. Yin, Y. Li, X. Liao, D. Tian, Y. Xu, C. Zhou, J. Liu, S. Li [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2023. – Vol. 130, № 10. – P. 1657–1664. DOI: 10.1017/S0007114523000764
70. m(6)A RNA, *FTO*, *ALKBH5* expression in type 2 diabetic and obesity patients / E. Onalan, B. Yakar, E.E. Onalan, K. Karakulak, T. Kaymaz, E. Donder // *J. Coll. Phys. Surg. Pak.* – 2022. – Vol. 32, № 9. – P. 1143–1148. DOI: 10.29271/jcsp.2022.09.1143
71. Efficacy of a Comprehensive Weight Reduction Intervention in Male Adolescents With Different *FTO* Genotypes / Z. Roumi, Z. Salimi, Z. Mahmoudi, K. Abbasi Mobarakeh, M. Ladaninezhad, M. Zeinalabedini, M. Keshavarz Mohammadian, A. Shamsi-Goushki [et al.] // *Endocrinol. Diabetes Metab.* – 2024. – Vol. 7, № 3. – P. e00483. DOI: 10.1002/edm2.483
72. Cao Z., An Y., Lu Y. Altered N6-Methyladenosine Modification Patterns and Transcript Profiles Contributes to Cognitive Dysfunction in High-Fat Induced Diabetic Mice // *Int. J. Mol. Sci.* – 2024. – Vol. 25, № 4. – P. 1990. DOI: 10.3390/ijms25041990
73. *FTO* rs 9939609 SNP Is Associated with Adiponectin and Leptin Levels and the Risk of Obesity in a Cohort of Romanian Children Population / C. Duicu, C.O. Mărginean, S. Voidăzan, F. Tripon, C. Bănescu // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95, № 20. – P. e3709. DOI: 10.1097/MD.00000000000003709
74. Association between *LEPR*, *FTO*, *MC4R*, and *PPARG-2* polymorphisms with obesity traits and metabolic phenotypes in school-aged children / S.M. Almeida, J.M. Furtado, P. Mascarenhas, M.E. Ferraz, J.C. Ferreira, M.P. Monteiro, M. Vilanova, F.P. Ferraz // *Endocrine*. – 2018. – Vol. 60, № 3. – P. 466–478. DOI: 10.1007/s12020-018-1587-3

75. FTO genotype and body mass index reduction in childhood obesity interventions: A systematic review and meta-analysis / J. Chen, W.-C. Xiao, J.-J. Zhao, M. Heitkamp, D.-F. Chen, R. Shan, Z.-R. Yang, Z. Liu // *Obes. Rev.* – 2024. – Vol. 25, № 5. – P. e13715. DOI: 10.1111/obr.13715
76. Лущик М.Л., Амелянович М.Д., Моссэ И.Б. Ассоциация полиморфных вариантов гена FTO с риском развития сахарного диабета 2-го типа // *Молекулярная и прикладная генетика.* – 2022. – Т. 32. – С. 73–80. DOI: 10.47612/1999-9127-2022-32-73-80
77. IL-6 induces lipolysis and mitochondrial dysfunction, but does not affect insulin-mediated glucose transport in 3T3-L1 adipocytes / C. Ji, X. Chen, C. Gao, L. Jiao, J. Wang, G. Xu, H. Fu, X. Guo, Y. Zhao // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 2011. – Vol. 43, № 4. – P. 367–375. DOI: 10.1007/s10863-011-9361-8
78. Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокينات: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме // *Проблемы эндокринологии.* – 2021. – Т. 68, № 1. – С. 73–80. DOI: 10.14341/probl12805
79. Association of the *IL1A* and *IL6* polymorphisms with posttraining changes in body mass, composition, and biochemical parameters in Caucasian women / A. Leońska-Duniec, W. Lepionka, A. Brodkiewicz, M. Buryta // *Biol. Sport.* – 2024. – Vol. 41, № 2. – P. 47–56. DOI: 10.5114/biolSport.2024.131415
80. Advances in multi-omics study of biomarkers of glycolipid metabolism disorder / X. Fang, R. Miao, J. Wei, H. Wu, J. Tian // *J. Comput. Struct. Biotechnol. J.* – 2022. – Vol. 20. – P. 5935–5951. DOI: 10.1016/j.csbj.2022.10.030
81. A Low-Frequency Inactivating *AKT2* Variant Enriched in the Finnish Population Is Associated With Fasting Insulin Levels and Type 2 Diabetes Risk / A. Manning, H.M. Highland, J. Gasser, X. Sim, T. Tukiainen, P. Fontanillas, N. Grarup, M.A. Rivas [et al.] // *Diabetes.* – 2017. – Vol. 66, № 7. – P. 2019–2032. DOI: 10.2337/db16-1329
82. A Partial Loss-of-Function Variant in *AKT2* Is Associated With Reduced Insulin-Mediated Glucose Uptake in Multiple Insulin-Sensitive Tissues: A Genotype-Based Callback Positron Emission Tomography Study / A. Latva-Rasku, M.-J. Honka, A. Stančáková, H.A. Koistinen, J. Kuusisto, L. Guan, A.K. Manning, H. Stringham [et al.] // *Diabetes.* – 2018. – Vol. 67, № 2. – P. 334–342. DOI: 10.2337/db17-1142
83. In Silico Investigation of *AKT2* Gene and Protein Abnormalities Reveals Potential Association with Insulin Resistance and Type 2 Diabetes / M.E. Elangeeb, I. Elfaki, M.A. Elkhalfifa, K.M. Adam, A.O. Alameen, A. Kamaleldin Elfadl, I. Altedlawi Albalawi, K.S. Almasoudi [et al.] // *Curr. Issues Mol. Biol.* – 2023. – Vol. 45, № 9. – P. 7449–7475. DOI: 10.3390/cimb45090471
84. *GCKR* gene functional variants in type 2 diabetes and metabolic syndrome: do the rare variants associate with increased carotid intima-media thickness? / M. Mohás, P. Kisfali, L. Járomi, A. Maász, E. Fehér, V. Csöngéi, N. Polgár, E. Sáfrány [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2010. – Vol. 9. – P. 79. DOI: 10.1186/1475-2840-9-79
85. Association of *GCK* (rs1799884), *GCKR* (rs780094), and *G6PC2* (rs560887) Gene Polymorphisms with Type 2 Diabetes among Malay Ethnicity / N. Ansari, V. Ramachandran, N.A. Mohamad, E. Salim, P. Ismail, M. Hazmi, L.N. Inchee Mat // *Glob. Med. Genet.* – 2023. – Vol. 10, № 1. – P. 12–18. DOI: 10.1055/s-0042-1760384
86. Rehman K., Akash M.S.H. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked? // *J. Biomed. Sci.* – 2016. – Vol. 23, № 1. – P. 87. DOI: 10.1186/s12929-016-0303-y
87. Association of PI3K/AKT/mTOR pathway genetic variants with type 2 diabetes mellitus in Chinese / X. Yin, Z. Xu, Z. Zhang, L. Li, Q. Pan, F. Zheng, H. Li // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2017. – Vol. 128. – P. 127–135. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.04.002
88. Genetic determinants of obesity heterogeneity in type II diabetes / S.A. Hosseini Khorami, M.S.A. Mutalib, M. Feili Shiraz, J.A. Abdullah, Z. Rejali, R.M. Ali, H. Khaza'ai // *Nutr. Metab. (Lond.).* – 2020. – Vol. 17. – P. 55. DOI: 10.1186/s12986-020-00476-6
89. Dodington D.W., Desai H.R., Woo M. JAK/STAT – Emerging Players in Metabolism // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 29, № 1. – P. 55–65. DOI: 10.1016/j.tem.2017.11.001
90. The JAK/STAT pathway in obesity and diabetes / E.N. Gurbuzov, W.J. Stanley, E.G. Pappas, H.E. Thomas, D.J. Gough // *FEBS J.* – 2016. – Vol. 283, № 16. – P. 3002–3015. DOI: 10.1111/febs.13709
91. Kanmani S. Association of C-Reactive Protein with Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus, and Role of Obesity and Hypertension: A Large Population-Based Korean Cohort Study / S. Kanmani, M. Kwon, M.-K. Shin, M.K. Kim // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 4573. DOI: 10.1038/s41598-019-40987-8
92. AHR Signaling Interacting with Nutritional Factors Regulating the Expression of Markers in Vascular Inflammation and Atherogenesis / C. Dahlem, S.Y. Kado, Y. He, K. Bein, D. Wu, T. Haarmann-Stemann, N.Y. Kado, C.F.A. Vogel // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 21. – P. 8287. DOI: 10.3390/ijms21218287
93. Тополянская С.В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология // *Архивъ внутренней медицины.* – 2020. – Т. 10, № 6 (56). – С. 414–421. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421
94. IL-6 Improves Energy and Glucose Homeostasis in Obesity via Enhanced Central IL-6 Trans Signaling / K. Timper, J.L. Denson, S.M. Steculorum, C. Heilinger, L. Engström-Ruud, C.M. Wunderlich, S. Rose-John, F.T. Wunderlich, J.C. Brüning // *Cell Rep.* – 2017. – Vol. 19, № 2. – P. 267–280. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.03.043

*Роль генетических факторов в вероятности развития сахарного диабета 2-го типа / Е.С. Агеева, Ю.И. Шрамко, А.В. Кубышкин, И.И. Фомочкина, А.А. Жукова, К.О. Таримов, С.Г. Настоящий, М.Б. Заурова // Анализ риска здоровью. – 2024. – № 3. – С. 167–182. DOI: 10.21668/health.risk/2024.3.17*



Review

## THE ROLE OF GENETIC FACTORS IN LIKELIHOOD OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**E.S. Ageeva, Iu.I. Shramko, A.V. Kubyshkin, I.I. Fomochkina, A.A. Zhukova, C.O. Tarimov, S.G. Nastoyashchii, M.B. Zaurova**

Crimea Federal University named after S.I. Georgievsky, 5/7 Lenina blvd, Simferopol, 295000, Russian Federation

*Type 2 diabetes mellitus (DM2) is the ninth leading cause of worldwide mortality. To predict likelihood of the disease and its unfavorable clinical course with developing complications, it is necessary to consider genetic and molecular factors of DM2 pathogenesis. Therefore, the aim of this review was to analyze the role that belongs to genetic factors in molecular mechanisms of DM2 development and to establish the most significant single nucleotide polymorphisms (SNP) in DM2 pathogenesis.*

*The authors have analyzed literature sources found in such databases as CYBERLENINKA, E-library, and National Center for Biotechnology Information over the last 10 years as well as the integrated database GeneCards.*

*By now, Genome-Wide Association Studies (GWAS) have identified about 100 genes and more than 700 polymorphisms that influence DM2 risks and its likelihood. Classifications of candidate genes with their effects and expression being limited by external and internal transcription factors are rather tentative. Literature analysis has established certain ambiguousness of the role that belongs to genetic markers in DM2 pathogenesis. It is advisable to add new genetic markers of the PPAR $\gamma$ , TLR4, IRS and IL-6 genes to the existing test-systems. This will increase the likelihood of detecting hereditary predisposition to diabetes mellitus according to the key molecular-genetic mechanisms of its development and ensure implementation of relevant measures aimed at preventing the disease and early identification of genetic risk groups.*

**Keywords:** diabetes mellitus, hereditary predisposition analysis, genetic markers, single nucleotide polymorphisms, signaling pathways.

### References

1. Caruso R., Magon A., Baroni I., Dellafore F., Arrigoni C., Pittella F., Ausili D. Health literacy in type 2 diabetes patients: a systematic review of systematic reviews. *Acta Diabetol.*, 2018, vol. 55, no. 1, pp. 1–12. DOI: 10.1007/s00592-017-1071-1
2. Gruss S.M., Nhim K., Gregg E., Bell M., Luman E., Albright A. Public health approaches to Type 2 diabetes prevention: the US National Diabetes Prevention Program and Beyond. *Curr. Diab. Rep.*, 2019, vol. 19, no. 9, pp. 78. DOI: 10.1007/s11892-019-1200-z
3. Galicia-Garcia U., Benito-Vicente A., Jebari S., Larrea-Sebal A., Siddiqi H., Uribe K.B., Ostolaza H., Martín C. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 17, pp. 6275. DOI: 10.3390/ijms21176275
4. Newgard C.B. Metabolomics and Metabolic Diseases: Where Do We Stand? *Cell Metab.*, 2017, vol. 25, no. 1, pp. 43–56. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.09.018

© Ageeva E.S., Shramko Iu.I., Kubyshkin A.V., Fomochkina I.I., Zhukova A.A., Tarimov C.O., Nastoyashchii S.G., Zaurova M.B., 2024

**Elizaveta S. Ageeva** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical Biology (e-mail: ageevaeliz@rambler.ru; tel.: +7 (978) 506-55-01; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>).

**Iuliana I. Shramko** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General and Clinical Pathophysiology (e-mail: julianashramko@rambler.ru; tel.: +7 (978) 752-96-73; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4946-7317>).

**Anatoliy V. Kubyshkin** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pathophysiology (e-mail: kubyshkin\_av@mail.ru; tel.: +7 (978) 028-01-11; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1309-4005>).

**Iryna I. Fomochkina** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Basic and Clinical Pharmacology (e-mail: fomochkina\_i@mail.ru; tel.: +7 (978) 731-67-80; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3065-5748>).

**Anna A. Zhukova** – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Biology (e-mail: biologkrim@mail.ru; tel.: +7 (978) 708-41-35; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0725-2089>).

**Cyrill O. Tarimov** – Assistant of the Department of General and Clinical Pathophysiology (e-mail: kirito.k@yandex.ru; tel.: +7 (978) 752-15-29; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6246-3551>).

**Sergey G. Nastoyashchii** – post-graduate student of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine (e-mail: kirito.k@yandex.ru; tel.: +7 (978) 752-15-29).

**Mariam B. Zaurova** – post-graduate student of the Department of General and Clinical Pathophysiology (e-mail: zaurova.mariam@bk.ru; tel.: +7 (978) 031-56-06).

5. Kiseleva T.A., Valeeva F.V., Islamova D.R., Medvedeva M.S. Genetic aspects of type 2 diabetes mellitus. *Prakticheskaya meditsina*, 2023, vol. 21, no. 3, pp. 14–18 (in Russian).
6. Vujkovic M., Keaton J.M., Lynch J.A., Miller D.R., Zhou J., Tcheandjieu C., Huffman J.E., Assimes T.L. [et al.]. Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis. *Nat. Genet.*, 2020, vol. 52, no. 7, pp. 680–691. DOI: 10.1038/s41588-020-0637-y
7. Demidova T.Yu., Zenina S.G. Molecular genetic features of the diabetes mellitus development and the possibility of precision therapy. *Diabetes mellitus*, 2020, vol. 23, no. 5, pp. 467–474. DOI: 10.14341/DM12486 (in Russian).
8. Avzaletdinova D.S., Morugova T.V., Sharipova L.F., Kochetova O.V. Association of polymorphic loci of susceptibility to diabetes mellitus type 2 in various ethnic groups of the Russian Federation. *Diabetes mellitus*, 2021, vol. 24, no. 3, pp. 262–272. DOI: 10.14341/DM12531 (in Russian).
9. Li C., Yang Y., Liu X., Li Z., Liu H., Tan Q. Glucose metabolism-related gene polymorphisms as the risk predictors of type 2 diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2020, vol. 12, no. 1, pp. 97. DOI: 10.1186/s13098-020-00604-5
10. Saxena M., Dykes S.S., Malyarchuk S., Wang A.E., Cardelli J.A., Pruitt K. The sirtuins promote Dishevelled-1 scaffolding of TIAM1, Rac activation and cell migration. *Oncogene*, 2015, vol. 34, no. 2, pp. 188–198. DOI: 10.1038/onc.2013.549
11. Cao Y., Jiang X., Ma H., Wang Y., Xue P., Liu Y. SIRT1 and insulin resistance. *J. Diabetes Complications*, 2016, vol. 30, no. 1, pp. 178–183. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.08.022
12. Han J., Wei M., Wang Q., Li X., Zhu C., Mao Y., Wei L., Sun Y., Jia W. Association of Genetic Variants of SIRT1 With Type 2 Diabetes Mellitus. *Gene Expr.*, 2015, vol. 16, no. 4, pp. 177–185. DOI: 10.3727/105221615X14399878166195
13. Rutter G.A., Pullen T.J., Hodson D.J., Martinez-Sanchez A. Pancreatic  $\beta$ -cell identity, glucose sensing and the control of insulin secretion. *Biochem. J.*, 2015, vol. 466, no. 2, pp. 203–218. DOI: 10.1042/BJ20141384
14. Muller Y.L., Piaggi P., Hoffman D., Huang K., Gene B., Kobes S., Thearle M.S., Knowler W.C. [et al.]. Common genetic variation in the glucokinase gene (GCK) is associated with type 2 diabetes and rates of carbohydrate oxidation and energy expenditure. *Diabetologia*, 2014, vol. 57, no. 7, pp. 1382–1390. DOI: 10.1007/s00125-014-3234-8
15. Hu M., Cherkaoui I., Misra S., Rutter G.A. Functional Genomics in Pancreatic  $\beta$  Cells: Recent Advances in Gene Deletion and Genome Editing Technologies for Diabetes Research. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2020, vol. 11, pp. 576632. DOI: 10.3389/fendo.2020.576632
16. Beysel S., Eyerci N., Pinarli F.A., Kizilgul M., Ozcelik O., Caliskan M., Cakal E. HNF1A gene p.I27L is associated with early-onset, maturity-onset diabetes of the young-like diabetes in Turkey. *BMC Endocr. Disord.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 51. DOI: 10.1186/s12902-019-0375-2
17. Mel'nikova E.S., Mustafina S.V., Rymar O.D., Ivanova A.A., Shcherbakova L.V., Bobak M., Maljutina S.K., Voevoda M.I., Maksimov V.N. Association of polymorphisms of genes SLC30A8 and MC4R with the prognosis of the development of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*, 2022, vol. 25, no. 3, pp. 215–225. DOI: 10.14341/DM12767 (in Russian).
18. Fuchsberger C., Flannick J., Teslovich T.M., Mahajan A., Agarwala V., Gaulton K.J., Ma C., Fontanillas P. [et al.]. The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature*, 2016, vol. 536, no. 7614, pp. 41–47. DOI: 10.1038/nature18642
19. Krentz N.A.J., Gloyn A.L. Insights into pancreatic islet cell dysfunction from type 2 diabetes mellitus genetics. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2020, vol. 16, no. 4, pp. 202–212. DOI: 10.1038/s41574-020-0325-0
20. Yoo H.J., Kim M., Kim M., Chae J.S., Lee S.-H., Lee J.H. The peptidylglycine- $\alpha$ -amidating monooxygenase (PAM) gene rs13175330 A>G polymorphism is associated with hypertension in a Korean population. *Hum. Genomics*, 2017, vol. 11, no. 1, pp. 29. DOI: 10.1186/s40246-017-0125-3
21. Ghatan S., van Rooij J., van Hoek M., Boer C.G., Felix J.F., Kavousi M., Jaddoe V.W., Sijbrands E.J.G. [et al.]. Defining type 2 diabetes polygenic risk scores through colocalization and network-based clustering of metabolic trait genetic associations. *Genome Med.*, 2024, vol. 16, no. 1, pp. 10. DOI: 10.1186/s13073-023-01255-7
22. Grarup N., Overvad M., Sparsø T., Witte D.R., Pisinger C., Jørgensen T., Yamauchi T., Hara K. [et al.]. The diabetogenic VPS13C/C2CD4A/C2CD4B rs7172432 variant impairs glucose-stimulated insulin response in 5,722 non-diabetic Danish individuals. *Diabetologia*, 2011, vol. 54, no. 4, pp. 789–794. DOI: 10.1007/s00125-010-2031-2
23. Isakova Zh.T., Talaibekova E.T., Asambaeva D.A., Kerimkulova A.S., Lunegova O.S., Aldasheva N.M., Aldashev A.A. Risk of type 2 diabetes mellitus in the Kyrgyz population in the presence of ADIPOQ (G276T), KCNJ11 (Glu23Lys), TCF7L2 (IVS3C>T) gene polymorphisms. *Ter. Arkh.*, 2017, vol. 89, no. 10, pp. 40–47. DOI: 10.17116/terarkh2017891040-47 (in Russian).
24. Haghvirdizadeh P., Mohamed Z., Abdullah N.A., Haghvirdizadeh P., Haerian M.S., Haerian B.S. KCNJ11: Genetic Polymorphisms and Risk of Diabetes Mellitus. *J. Diabetes Res.*, 2015, vol. 2015, pp. 908152. DOI: 10.1155/2015/908152
25. Binjawhar D.N., Ansari M.G.A., Sabico S., Hussain S.D., Alenad A.M., Alokail M.S., Al-Masri A.A., Al-Daghri N.M. Genetic Variants of *HNF4A*, *WFS1*, *DUSP9*, *FTO*, and *ZFAND6* Genes Are Associated with Prediabetes Susceptibility and Inflammatory Markers in the Saudi Arabian Population. *Genes (Basel)*, 2023, vol. 14, no. 3, pp. 536. DOI: 10.3390/genes14030536
26. Hammad M.M., Abu-Farha M., Hebbar P., Anoop E., Chandy B., Melhem M., Channanath A., Al-Mulla F. [et al.]. The miR-668 binding site variant rs1046322 on *WFS1* is associated with obesity in Southeast Asians. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2023, vol. 14, pp. 1185956. DOI: 10.3389/fendo.2023.1185956
27. Rao P., Wang H., Fang H., Gao Q., Zhang J., Song M., Zhou Y., Wang Y., Wang W. Association between IGF2BP2 Polymorphisms and Type 2 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2016, vol. 13, no. 6, pp. 574. DOI: 10.3390/ijerph13060574
28. Shen L., Liu J., Zhao X., Wang A., Hu X. Association between insulin receptor substrate 1 gene polymorphism rs1801278 and gestational diabetes mellitus: an updated meta-analysis. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2024, vol. 16, no. 1, pp. 62. DOI: 10.1186/s13098-024-01289-w
29. Rasool S.U.A., Nabi M., Ashraf S., Amin S. Insulin Receptor Substrate 1 Gly972Arg (rs1801278) Polymorphism Is Associated with Obesity and Insulin Resistance in Kashmiri Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Genes (Basel)*, 2022, vol. 13, no. 8, pp. 1463. DOI: 10.3390/genes13081463

30. Htwe T.N., Thein O.M., Hmone S.W., Thandar M. Prevalence of Insulin Receptor Substrate-1 Gene (G972R) Polymorphism, Insulin Resistance, and Determination of  $\beta$ -Cell Function among Overweight and Obese Persons with Type 2 Diabetes Mellitus. *J. ASEAN Fed. Endocr. Soc.*, 2021, vol. 36, no. 1, pp. 25–30. DOI: 10.15605/jafes.036.01.03
31. Yousef A.A., Behiry E.G., Allah W.M.A., Hussien A.M., Abdelmoneam A.A., Imam M.H., Hikal D.M. IRS-1 genetic polymorphism (r.2963G>A) in type 2 diabetes mellitus patients associated with insulin resistance. *Appl. Clin. Genet.*, 2018, vol. 11, pp. 99–106. DOI: 10.2147/TACG.S171096
32. Sharma M., Aggarwal S., Nayar U., Vikram N.K., Misra A., Luthra K. Differential expression of insulin receptor substrate-1(IRS-1) in visceral and subcutaneous adipose depots of morbidly obese subjects undergoing bariatric surgery in a tertiary care center in north India; SNP analysis and correlation with metabolic profile. *Diabetes Metab. Syndr.*, 2021, vol. 15, no. 3, pp. 981–986. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.04.014
33. Pei J., Wang B., Wang D. Current Studies on Molecular Mechanisms of Insulin Resistance. *J. Diabetes Res.*, 2022, vol. 2022, pp. 1863429. DOI: 10.1155/2022/1863429
34. Ijaz A., Babar S., Sarwar S., Shahid S.U., Shabana. The combined role of allelic variants of *IRS-1* and *IRS-2* genes in susceptibility to type2 diabetes in the Punjabi Pakistani subjects. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2019, vol. 11, pp. 64. DOI: 10.1186/s13098-019-0459-1
35. Liu K.-C., Leuckx G., Sakano D., Seymour P.A., Mattsson C.L., Rautio L., Staels W., Verdonck Y. [et al.]. Inhibition of Cdk5 promotes  $\beta$ -cell differentiation from ductal progenitors. *Diabetes*, 2018, vol. 67, no. 1, pp. 58–70. DOI: 10.2337/db16-1587
36. Huang C., Guo Y., Li W., Xiang B., Zeng J., Zhou F., She L., Zhang P. [et al.]. Association of the *CDKAL1* gene polymorphism with gestational diabetes mellitus in Chinese women. *BMJ Open Diabetes Res. Care*, 2023, vol. 11, no. 2, pp. e003164. DOI: 10.1136/bmjdr-2022-003164
37. Asghar A., Firasat S., Afshan K., Naz S. Association of CDKAL1 gene polymorphism (rs10946398) with gestational diabetes mellitus in Pakistani population. *Mol. Biol. Rep.*, 2023, vol. 50, no. 1, pp. 57–64. DOI: 10.1007/s11033-022-08011-x
38. Xu N., Zhang T.-T., Han W.-J., Yin L.-P., Ma N.-Z., Shi X.-Y., Sun J.-J. Association of CDKAL1 RS10946398 Gene Polymorphism with Susceptibility to Diabetes Mellitus Type 2: A Meta-Analysis. *J. Diabetes Res.*, 2021, vol. 2021, pp. 1254968. DOI: 10.1155/2021/1254968
39. Galavi H., Mollashaheer-Kohkan F., Saravani R., Sargazi S., Noorzehi N., Shahraki H. HHEX gene polymorphisms and type 2 diabetes mellitus: A case-control report from Iran. *J. Cell. Biochem.*, 2019, vol. 120, no. 10, pp. 16445–16451. DOI: 10.1002/jcb.28788
40. Heianza Y., Zhou T., Wang X., Furtado J.D., Appel L.J., Sacks F.M., Qi L. MTNR1B genotype and effects of carbohydrate quantity and dietary glycaemic index on glycaemic response to an oral glucose load: the OmniCarb trial. *Diabetologia*, 2024, vol. 67, no. 3, pp. 506–515. DOI: 10.1007/s00125-023-06056-6
41. Stanzione R., Forte M., Cotugno M., Bianchi F., Marchitti S., Busceti C.L., Fornai F., Rubattu S. Uncoupling Protein 2 as a Pathogenic Determinant and Therapeutic Target in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *Curr. Neuropharmacol.*, 2022, vol. 20, no. 4, pp. 662–674. DOI: 10.2174/1570159X19666210421094204
42. Xu L., Chen S., Zhan L. Association of uncoupling protein-2 -866G/A and Ala55Val polymorphisms with susceptibility to type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of case-control studies. *Medicine (Baltimore)*, 2021, vol. 100, no. 6, pp. e24464. DOI: 10.1097/MD.00000000000024464
43. Azarova I., Klyosova E., Polonikov A. The Link between Type 2 Diabetes Mellitus and the Polymorphisms of Glutathione-Metabolizing Genes Suggests a New Hypothesis Explaining Disease Initiation and Progression. *Life (Basel)*, 2021, vol. 11, no. 9, pp. 886. DOI: 10.3390/life11090886
44. Howlader M., Sultana I., Akter F., Hossain M. Adiponectin gene polymorphisms associated with diabetes mellitus: A descriptive review. *Heliyon*, 2021, vol. 7, no. 8, pp. e07851
45. Zhao N., Li N., Zhang S., Ma Q., Ma C., Yang X., Yin J., Zhang R. [et al.]. Associations between two common single nucleotide polymorphisms (rs2241766 and rs1501299) of ADIPOQ gene and coronary artery disease in type 2 diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017, vol. 8, no. 31, pp. 51994–52005. DOI: 10.18632/oncotarget.18317
46. Avzaletdinova D.S., Sharipova L.F., Kochetova O.V., Morugova T.V., Mustafina O.E. Association of adiponectin gene alleles with type 2 diabetes mellitus in residents of Bashkortostan. *Problemy endokrinologii*, 2019, vol. 65, no. 1, pp. 31–38. DOI: 10.14341/probl9426 (in Russian).
47. Ghoshal K., Bhattacharyya M. Adiponectin: probe of the molecular paradigm associating diabetes and obesity. *World J. Diabetes*, 2015, vol. 6, no. 1, pp. 151–166. DOI: 10.4239/wjd.v6.i1.151
48. Valeeva F.V., Kiseleva T.A., Khasanova K.B., Akhmetov I.I., Valeeva E.V., Nabiullina R.M. Analysis of associations of polymorphous markers of TCF7L2 gene with diabetes mellitus of the 2nd type in the case of residents of the Republic of Tatarstan. *Meditsinskii al'manakh*, 2017, no. 6 (51), pp. 126–129 (in Russian).
49. De Luis D.A., Izaola O., Primo D., Gómez-Hoyos E., Ortola A., López-Gómez J.J., Aller R. Role of rs1501299 variant in the adiponectin gene on total adiponectin levels, insulin resistance and weight loss after a Mediterranean hypocaloric diet. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2019, vol. 148, pp. 262–267. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.11.007
50. Brovin D.L., Dracheva K.V., Panteleeva A.A., Belyaeva O.D., Pchelina S.N., Bazhenova E.A., Karonova T.L., Kodolina D.A. [et al.]. Gene *ADIPOQ* variants rs2441766 and rs266729: association with concentration of adiponectin (total and high molecular weight adiponectin), abdominal obesity and metabolic syndrome in women. *Meditsinskaya genetika*, 2019, vol. 18, no. 1, pp. 25–34. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.01.25-34 (in Russian).
51. Kaur H., Badaruddoza B., Bains V., Kaur A. Genetic association of ADIPOQ gene variants (-3971A>G and +276G>T) with obesity and metabolic syndrome in North Indian Punjabi population. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 9, pp. e0204502. DOI: 10.1371/journal.pone.0204502
52. Ouyang S., Cao D., Liu Z., Ma F., Wu J. Meta-analysis of the association of ADIPOQ G276T polymorphism with insulin resistance and blood glucose. *Endocrine*, 2014, vol. 47, no. 3, pp. 749–757. DOI: 10.1007/s12020-014-0317-8

53. De Luis D.A., Pacheco D., Primo D., Izaola O., Aller R. The Association of SNP276G>T at Adiponectin Gene with Insulin Resistance and Circulating Adiponectin in Morbid Obese Patients after a Biliopancreatic Diversion Surgery. *Obes. Surg.*, 2017, vol. 27, no. 12, pp. 3247–3252. DOI: 10.1007/s11695-017-2766-7
54. Khodyrev D.S., Nikitin A.G., Brovkin A.N., Lavrikova E.Yu., Lebedeva N.O., Vikulova O.K., Shamkhalova M.Sh., Shestakova M.V. [et al.]. Association of polymorphisms of the *ADIPOQ*, *ADIPOR1* and *ADIPOR2* genes with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*, 2015, vol. 18, no. 2, pp. 5–11. DOI: 10.14341/DM201525-11 (in Russian).
55. Shramko I., Ageeva E., Krutikov E., Maliy K., Repinskaya I., Fomochkina I., Kubishkin A., Gurtovaya A. [et al.]. Polymorphism in Adiponectin and Adiponectin Receptor Genes in Diabetes Mellitus Pathogenesis. *Pathophysiology*, 2022, vol. 29, no. 1, pp. 81–91. DOI: 10.3390/pathophysiology29010008
56. Ievleva K.D., Bairova T.A., Rychkova L.V., Sheneman E.A., Khramova E.E., Kolesnikova L.I. Metabolism and obesity: role of leptin receptor gene. *Acta Biomedica Scientifica*, 2017, vol. 2, no. 5 (1), pp. 56–62. DOI: 10.12737/article\_59e85cb55584e4.51145791 (in Russian).
57. Isakova Zh.T., Talaibekova E.T., Zhyrgalbekova B.Zh., Mirrakhimov E.M., Aldasheva N.M., Aldashev A.A. Gene-gene interactions and the contribution of polymorphic loci of the *KCNJ11*, *ADIPOQ*, omentin, leptin, *TCF7L2* and *PPARG* genes to the development of type 2 diabetes mellitus in the Kyrgyz population: a case-control genetic association study using MDR analysis. *Problemy endokrinologii*, 2018, vol. 64, no. 4, pp. 216–225. DOI: 10.14341/probl8344 (in Russian).
58. Veerabathiran R., Aswathi P., Iyashwarya B., Rajasekaran D., Hussain Rs A. Genetic predisposition of *LEPR* (rs1137101) gene polymorphism related to type 2 diabetes mellitus – a meta-analysis. *Ann. Med.*, 2023, vol. 55, no. 2, pp. 2302520. DOI: 10.1080/07853890.2024.2302520
59. Mărginean C.O., Mărginean C., Meliș L.E. New Insights Regarding Genetic Aspects of Childhood Obesity: A Mini-review. *Front. Pediatr.*, 2018, vol. 6, pp. 271. DOI: 10.3389/fped.2018.00271
60. Duan D.-M., Jhang J.-Y., Wu S., Teng M.-S., Hsu L.-A., Ko Y.-L. Modification effect of sex and obesity on the correlation of *LEP* polymorphisms with leptin levels in Taiwanese obese women. *Mol. Genet. Genomic Med.*, 2020, vol. 8, no. 3, pp. e1113. DOI: 10.1002/mgg3.1113
61. Al-Homedi Z., Afify N., Memon M., Alsafar H., Tay G., Jelinek H.F., Mousa M., Abu-Samra N., Osman W. Genetic Studies of Metabolic Syndrome in Arab Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Genet.*, 2021, vol. 12, pp. 733746. DOI: 10.3389/fgene.2021.733746
62. Mikhailova S.V., Ivanoshchuk D.E. Innate-Immunity Genes in Obesity. *J. Pers. Med.*, 2021, vol. 11, no. 11, pp. 1201. DOI: 10.3390/jpm11111201
63. Zayani N., Omezzine A., Boumaiza I., Achour O., Rebhi L., Rejeb J., Rejeb N.B., Abdelaziz A.B., Bouslama A. Association of *ADIPOQ*, leptin, *LEPR*, and resistin polymorphisms with obesity parameters in Hammam Sousse Sahloul Heart Study. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2017, vol. 31, no. 6, pp. e22148. DOI: 10.1002/jcla.22148
64. Shramko Yu.I., Ageeva E.S., Maliy K.D., Repinskaya I.N., Tarimov C.O., Fomochkina I.I., Kubishkin A.V., Ostapenko O.V. [et al.]. Association between Adiponectin and Leptin Receptor Genetic Polymorphisms and Clinical Manifestations of Metabolic Syndrome. *J. Diabetes Res.*, 2022, vol. 2022, pp. 9881422. DOI: 10.1155/2022/9881422
65. Zhao Y.-K., Zhu X.-D., Liu R., Yang X., Liang Y.-L., Wang Y. The Role of *PPARγ* Gene Polymorphisms, Gut Microbiota in Type 2 Diabetes: Current Progress and Future Prospects. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2023, vol. 16, pp. 3557–3566. DOI: 10.2147/DMSO.S429825
66. Dos Santos Rodrigues A.P., Pereira Souza Rosa L., Delleon da Silva H., de Paula Silveira-Lacerda E., Aparecida Silveira E. The Single Nucleotide Polymorphism *PPARG2* Pro12Ala Affects Body Mass Index, Fat Mass, and Blood Pressure in Severely Obese Patients. *J. Obes.*, 2018, vol. 2018, pp. 2743081. DOI: 10.1155/2018/2743081
67. Pokushalov E., Ponomarenko A., Bayramova S., Garcia C., Pak I., Shrainer E., Voronina E., Sokolova E. [et al.]. Evaluating the Impact of Omega-3 Fatty Acid (Soloways™) Supplementation on Lipid Profiles in Adults with *PPARG* Polymorphisms: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, 2023, vol. 16, no. 1, pp. 97. DOI: 10.3390/nu16010097
68. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*, 2024, vol. 403, no. 10431, pp. 1027–1050. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2
69. Yin D., Li Y., Liao X., Tian D., Xu Y., Zhou C., Liu J., Li S. [et al.]. *FTO*: a critical role in obesity and obesity-related diseases. *Br. J. Nutr.*, 2023, vol. 130, no. 10, pp. 1657–1664. DOI: 10.1017/S0007114523000764
70. Onalan E., Yakar B., Onalan E.E., Karakulak K., Kaymaz T., Donder E. m(6)A RNA, *FTO*, *ALKBH5* expression in type 2 diabetic and obesity patients. *J. Coll. Phys. Surg. Pak.*, 2022, vol. 32, no. 9, pp. 1143–1148. DOI: 10.29271/jcpsp.2022.09.1143
71. Roumi Z., Salimi Z., Mahmoudi Z., Abbasi Mobarakeh K., Ladaninezhad M., Zeinalabedini M., Keshavarz Mohammadian M., Shamsi-Goushki A. [et al.]. Efficacy of a Comprehensive Weight Reduction Intervention in Male Adolescents With Different *FTO* Genotypes. *Endocrinol. Diabetes Metab.*, 2024, vol. 7, no. 3, pp. e00483. DOI: 10.1002/edm2.483
72. Cao Z., An Y., Lu Y. Altered N6-Methyladenosine Modification Patterns and Transcript Profiles Contributes to Cognitive Dysfunction in High-Fat Induced Diabetic Mice. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, vol. 25, no. 4, pp. 1990. DOI: 10.3390/ijms25041990
73. Duicu C., Mărginean C.O., Voidăzan S., Tripon F., Bănescu C. *FTO* rs 9939609 SNP Is Associated With Adiponectin and Leptin Levels and the Risk of Obesity in a Cohort of Romanian Children Population. *Medicine (Baltimore)*, 2016, vol. 95, no. 20, pp. e3709. DOI: 10.1097/MD.00000000000003709
74. Almeida S.M., Furtado J.M., Mascarenhas P., Ferraz M.E., Ferreira J.C., Monteiro M.P., Vilanova M., Ferraz F.P. Association between *LEPR*, *FTO*, *MC4R*, and *PPARG-2* polymorphisms with obesity traits and metabolic phenotypes in school-aged children. *Endocrine*, 2018, vol. 60, no. 3, pp. 466–478. DOI: 10.1007/s12020-018-1587-3
75. Chen J., Xiao W.-C., Zhao J.-J., Heitkamp M., Chen D.-F., Shan R., Yang Z.-R., Liu Z. *FTO* genotype and body mass index reduction in childhood obesity interventions: A systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.*, 2024, vol. 25, no. 5, pp. e13715. DOI: 10.1111/obr.13715

76. Lushchik M.L., Amel'yanovich M.D., Mosse I.B. Association of FTO gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika*, 2022, vol. 32, pp. 73–80. DOI: 10.47612/1999-9127-2022-32-73-80 (in Russian).
77. Ji C., Chen X., Gao C., Jiao L., Wang J., Xu G., Fu H., Guo X., Zhao Y. IL-6 induces lipolysis and mitochondrial dysfunction, but does not affect insulin-mediated glucose transport in 3T3-L1 adipocytes. *J. Bioenerg. Biomembr.*, 2011, vol. 43, no. 4, pp. 367–375. DOI: 10.1007/s10863-011-9361-8
78. Markova T.N., Mishchenko N.K., Petina D.V. Adipocytokines: modern definition, classification and physiological role. *Problemy endokrinologii*, 2021, vol. 68, no. 1, pp. 73–80. DOI: 10.14341/probl12805 (in Russian).
79. Leońska-Duniec A., Lepionka W., Brodkiewicz A., Buryta M. Association of the *IL1A* and *IL6* polymorphisms with posttraining changes in body mass, composition, and biochemical parameters in Caucasian women. *Biol. Sport.*, 2024, vol. 41, no. 2, pp. 47–56. DOI: 10.5114/biolSport.2024.131415
80. Fang X., Miao R., Wei J., Wu H., Tian J. Advances in multi-omics study of biomarkers of glycolipid metabolism disorder. *Comput. Struct. Biotechnol. J.*, 2022, vol. 20, pp. 5935–5951. DOI: 10.1016/j.csbj.2022.10.030
81. Manning A., Highland H.M., Gasser J., Sim X., Tukiainen T., Fontanillas P., Grarup N., Rivas M.A. [et al.]. A Low-Frequency Inactivating *AKT2* Variant Enriched in the Finnish Population Is Associated With Fasting Insulin Levels and Type 2 Diabetes Risk. *Diabetes*, 2017, vol. 66, no. 7, pp. 2019–2032. DOI: 10.2337/db16-1329
82. Latva-Rasku A., Honka M.-J., Stančáková A., Koistinen H.A., Kuusisto J., Guan L., Manning A.K., Stringham H. [et al.]. A Partial Loss-of-Function Variant in *AKT2* Is Associated With Reduced Insulin-Mediated Glucose Uptake in Multiple Insulin-Sensitive Tissues: A Genotype-Based Callback Positron Emission Tomography Study. *Diabetes*, 2018, vol. 67, no. 2, pp. 334–342. DOI: 10.2337/db17-1142
83. Elangeeb M.E., Elfaki I., Elkhalfi M.A., Adam K.M., Alameen A.O., Kamaleldin Elfadl A., Altedlawi Albalawi I., Almasoudi K.S. [et al.]. In Silico Investigation of AKT2 Gene and Protein Abnormalities Reveals Potential Association with Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Curr. Issues Mol. Biol.*, 2023, vol. 45, no. 9, pp. 7449–7475. DOI: 10.3390/cimb45090471
84. Mohás M., Kisfali P., Járómi L., Maász A., Fehér E., Csöngéi V., Polgár N., Sáfrány E. [et al.]. *GCKR* gene functional variants in type 2 diabetes and metabolic syndrome: do the rare variants associate with increased carotid intima-media thickness? *Cardiovasc. Diabetol.*, 2010, vol. 9, pp. 79. DOI: 10.1186/1475-2840-9-79
85. Ansari N., Ramachandran V., Mohamad N.A., Salim E., Ismail P., Inchee Mat L.N. Association of *GCK* (rs1799884), *GCKR* (rs780094), and *G6PC2* (rs560887) Gene Polymorphisms with Type 2 Diabetes among Malay Ethnic. *Glob. Med. Genet.*, 2023, vol. 10, no. 1, pp. 12–18. DOI: 10.1055/s-0042-1760384
86. Rehman K., Akash M.S.H. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked? *J. Biomed. Sci.*, 2016, vol. 23, no. 1, pp. 87. DOI: 10.1186/s12929-016-0303-y
87. Yin X., Xu Z., Zhang Z., Li L., Pan Q., Zheng F., Li H. Association of PI3K/AKT/mTOR pathway genetic variants with type 2 diabetes mellitus in Chinese. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2017, vol. 128, pp. 127–135. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.04.002
88. Hosseini Khorami S.A., Mutalib M.S.A., Feili Shiraz M., Abdullah J.A., Rejali Z., Ali R.M., Khaza'ai H. Genetic determinants of obesity heterogeneity in type II diabetes. *Nutr. Metab. (Lond.)*, 2020, vol. 17, pp. 55. DOI: 10.1186/s12986-020-00476-6
89. Dodington D.W., Desai H.R., Woo M. JAK/STAT – Emerging Players in Metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2018, vol. 29, no. 1, pp. 55–65. DOI: 10.1016/j.tem.2017.11.001
90. Gurzov E.N., Stanley W.J., Pappas E.G., Thomas H.E., Gough D.J. The JAK/STAT pathway in obesity and diabetes. *FEBS J.*, 2016, vol. 283, no. 6, pp. 3002–3015. DOI: 10.1111/febs.13709
91. Kanmani S., Kwon M., Shin M.-K., Kim M.K. Association of C-Reactive Protein with Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus, and Role of Obesity and Hypertension: A Large Population-Based Korean Cohort Study. *Sci. Rep.*, 2019, vol. 9, no. 1, pp. 4573. DOI: 10.1038/s41598-019-40987-8
92. Dahlem C., Kado S.Y., He Y., Bein K., Wu D., Haarmann-Stemann T., Kado N.Y., Vogel C.F.A. AHR Signaling Interacting with Nutritional Factors Regulating the Expression of Markers in Vascular Inflammation and Atherogenesis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 21, pp. 8287. DOI: 10.3390/ijms21218287
93. Topolyanskaya S.V. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Age-Related Pathologies. *Arkhiv" vnutrennei meditsiny*, 2020, vol. 10, no. 6 (56), pp. 414–421. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421 (in Russian).
94. Timper K., Denson J.L., Steculorum S.M., Heilinger C., Engström-Ruud L., Wunderlich C.M., Rose-John S., Wunderlich F.T., Brüning J.C. IL-6 Improves Energy and Glucose Homeostasis in Obesity via Enhanced Central IL-6 trans-Signaling. *Cell Rep.*, 2017, vol. 19, no. 2, pp. 267–280. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.03.043

Ageeva E.S., Shramko Iu.I., Kubyshkin A.V., Fomochkina I.I., Zhukova A.A., Tarimov C.O., Nastoyashchii S.G., Zaurova M.B. The role of genetic factors in likelihood of type 2 diabetes mellitus. *Health Risk Analysis*, 2024, no. 3, pp. 167–182. DOI: 10.21668/health.risk/2024.3.17.eng

Получена: 23.04.2024

Одобрена: 10.09.2024

Принята к публикации: 20.09.2024