

ГЕНЕТИЧНІ МАРКЕРИ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Вступ. Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) є глобальною проблемою охорони здоров'я у зв'язку зі швидкими культурними та соціальними змінами, постарінням населення, посиленням урбанізації, зміною харчування, зменшенням фізичної активності. Деякі фактори ризику можна контролювати, наприклад режим харчування та ожиріння, інші, такі, як стать, вік, генетика, перебувають поза нашим контролем. Вважають, що цукровий діабет 2 типу є полігенним розладом, який розвивається через складну взаємодію між декількома генами та факторами навколишнього середовища. Першим доказом ролі генетичних маркерів у розвитку цукрового діабету 2 типу були дослідження, проведені в другій половині ХХ ст. на близнюках у багатодітних сім'ях. Перші гени-кандидати виявлено для рідкісних форм цукрового діабету (неонатальний, мітохондріальний ЦД, MODY). На даний час відомо чимало генетичних маркерів ЦД2, однак патогенетичний зв'язок більшості з них ще потрібно підтвердити. Проте це лише незначна частка генетичної складової хвороби. Темпи дослідження складної генетики ЦД2 протягом останнього десятиліття були вражаючими. На даний час відомо понад 300 локусів, які тісно пов'язані із ЦД2. Найбільш дослідженими і такими, що становлять вагомий науковий інтерес, є гени KCNJ11, TCF7L2, PPARG, IRS1, PON 1, SLC30A8, FTO та TNFα. Варто відзначити, що роль генів у патогенезі цукрового діабету не однозначна і потребує подальшого дослідження.

Мета дослідження – проаналізувати сучасні літературні джерела про генетичні маркери, які беруть участь у механізмах розвитку цукрового діабету 2 типу.

Висновки. Аналіз літературних джерел обґрунтовує актуальність дослідження генетичних факторів у патогенезі цукрового діабету 2 типу. Визначення ролі поліморфізму генів у розвитку і прогресуванні цукрового діабету 2 типу відкриє шлях для нових підходів до діагностики, стратифікації, моніторингу, профілактики та лікування цього захворювання.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: генетичні маркери; цукровий діабет 2 типу; поліморфізм генів.

Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) є глобальною проблемою охорони здоров'я у зв'язку зі швидкими культурними та соціальними змінами, постарінням населення, посиленням урбанізації, зміною харчування, зменшенням фізичної активності. Кожна одинадцята доросла людина у всьому світі на даний час страждає від цукрового діабету, 90 % з них мають ЦД2 [1]. За оцінками А. В. Kaiser та співавт., у 2018 р. у світі зареєстровано 500 млн випадків ЦД2, при цьому автори зазначають, що його поширеність буде збільшуватись до 2028 р., особливо в країнах із низьким рівнем доходу [2]. За останні два десятиліття зростаюча поширеність ЦД2 призвела до понад 4,9 млн смертей [3]. У цілому ЦД2 став однією з провідних причин втрати працездатності та смерті [4].

Цукровий діабет 2 типу характеризується дисфункцією острівців підшлункової залози та

резистентністю до інсуліну в периферичних тканинах [4]. До основних факторів етіологічного ризику ЦД2 належать вік, ожиріння, сімейний анамнез, етнічна приналежність, малорухомий спосіб життя та неправильне харчування [5]. Ці фактори, очевидно, відіграють головну роль у розвитку діабету, проте вони мають різний вплив, оскільки при однакових етіологічних чинниках не у всіх осіб розвивається ЦД2 [6]. Тому вважають, що ЦД2 є полігенним розладом, який розвивається через складну взаємодію між декількома генами та факторами навколишнього середовища. Темпи дослідження складної генетики ЦД2 протягом останнього десятиліття були вражаючими. На даний час відомо понад 300 локусів, які тісно пов'язані із ЦД2 [7, 8].

Тому метою нашого дослідження було проаналізувати сучасні літературні джерела про генетичні маркери, які беруть участь у механізмах розвитку цукрового діабету 2 типу.

Ген *KCNJ11* (англ. Potassium voltage-gated channel subfamily J member 11) локалізований на хромосомі 11p15.1, є членом сімейства генів калієвих каналів. Завдяки позиції та функції гена в регуляції секреції інсуліну, *KCNJ11* привернув значну увагу як один з генів, що сприяють розвитку ЦД2. Він кодує протеїн Kir6.2, що складається із 190 амінокислот та утворює КАТР-канал (adenosine triphosphate-sensitive K⁺), який відіграє ключову роль у секреції інсуліну. На сьогодні відомо, що КАТР-канали існують у багатьох тканинах, таких, як скелетні м'язи, гладкі м'язи судин та серця. Цей канал через метаболізм глюкози контролює секрецію та вироблення інсуліну [9]. Поліморфізм гена *KCNJ11* E23K, що також відомий як rs5219, був пов'язаний із ЦД2 у кількох великих дослідженнях, і дану знахідку підтвердили декілька останніх досліджень асоціації, пов'язаних з геномом (дослідження GWAS) [10]. Поліморфізм E23K впливає на чутливість до АТФ КАТР-каналу; гомозиготні носії генотипу KK демонструють двократну знижену чутливість до АТФ [11]. КАТР-канали є мішенню для сульфонілсечовини, препаратів, які застосовують для лікування діабету, закриваючи канал і викликаючи секрецію інсуліну [12].

Ген *TCF7L2* (англ. Transcription factor 7 like 2) також відомий як локус TCF4 на хромосомі 10q25.2–25.3 і кодує фактор транскрипції, що містить групу високої мобільності, яка бере участь у сигнальному шляху Wnt [13]. Довжина поліпептидного ланцюга протеїну становить 619 амінокислот. Механізм, за допомогою якого він сприяє патогенезу ЦД2, недостатньо вивчено [14]. Ген *TCF7L2* вважають одним із найважливіших генів-кандидатів, що відіграють головну роль у гомеостазі глюкози в крові та функції β-клітин [15]. Сильну асоціацію *TCF7L2* із ЦД2 спочатку було виявлено в популяції Ісландії, а згодом – у датського та американського населення [16]. Подальші дослідження було проведено для різних етнічних груп та зосереджено на 5-ти одномолекулярних поліморфізмах (rs12255372, rs7903146, rs7901695, rs11196205 і rs7895340) *TCF7L2* [17]. Перше дослідження GWAS у популяції Франції показало сильний взаємозв'язок ЦД2 та *TCF7L2*. Послідовність результатів його асоціації із ЦД2, що спостерігається під час багатьох досліджень різних етнічних груп, свідчить про універсальний внесок цього гена в розвиток ЦД2. Його взаємозв'язок, поряд з іншими генами ЦД2, було також підтверджено під час наступних досліджень GWAS [18].

Ген *PPARG* (англ. Peroxisome proliferator activated receptor gamma) розташований на хромосомі 3p25.2 та кодує рецептор, що активує проліферацію пероксисом гамма. Довжина поліпеп-

тидного ланцюга протеїну становить 505 амінокислот. Цей ген широко вивчали, оскільки він важливий у метаболізмі адипоцитів та ліпідів. Крім того, *PPARG* є мішенню для гіпоглікемічних препаратів, відомих як тiazолідиндіони [19]. Одна з форм гена *PPARγ* (Pro) знижує чутливість до інсуліну та збільшує ризик розвитку ЦД2 у кілька разів. Цей варіант дуже поширений у більшості населення. Приблизно 98 % європейців мають хоча б одну копію алеля Pro. Поліморфізм гена *PPARG* (Pro12Ala, rs1801282) був пов'язаний із зменшенням індексу маси тіла, підвищенням чутливості до інсуліну та зниженням ризику розвитку ЦД2 [12]. Цю асоціацію підтвердили декілька останніх досліджень GWAS [20].

Ген *IRS1* (англ. Insulin receptor substrate 1) розташований на хромосомі 2q36.3 та кодує однойменний протеїн. Довжина поліпептидного ланцюга протеїну становить 1242 амінокислоти. Є 4 члени родини IRS, які схожі за своєю будовою (*IRS1*, *IRS2*, *IRS3* та *IRS4*) [21]. Коли інсулін зв'язується зі своїм рецептором на клітинній поверхні, *IRS1* фосфорилується та активує фосфатидилінозитол-3-кіназу. Це ініціює каскад внутрішньоклітинної сигналізації, що призводить до різних відповідей клітиною. Однією з таких відповідей є активація рецептора GLUT (транспорту глюкози), що призводить до збільшення поглинання глюкози клітиною [22]. Хворі на ЦД2 мають знижену експресію та функцію *IRS1* у жирових клітинах [23]. Поліморфізм Gly972Arg є найбільш часто досліджуваним варіантом *IRS1* [24]. Поліморфізми Pro170Arg і Met209Thr також пов'язані із ЦД2 та асоціюються зі зниженням фосфатидилінозитол-3-кіназної активності, що призводить до інсулінорезистентності різного ступеня вираження [25]. Нещодавно дослідники показали, що *IRS1* пов'язаний не лише із ЦД2 у різних популяціях, він може мати значну кореляцію з діабетичними ускладненнями, особливо з ішемічною хворобою серця та ожирінням [26–28].

Ген *PON1* (англ. Paraoxonase 1) розташований на хромосомі 7q21.3 та кодує протеїн параоксоназу 1. Довжина поліпептидного ланцюга протеїну становить 355 амінокислот. Сироваткова параоксоназа 1 – кальціезалежний гідролітичний ензим, який трапляється в різних видів ссавців. Ген *PON1* належить до сімейства, що складається з 3-х сироваткових параоксоназ (*PON1*, *PON2* та *PON3*), проте параоксоназа 1 залишається найпопулярнішим членом цієї родини [29]. Спочатку дані ензими називали естеразами, але пізніше вони стали загальновідомими як параоксонази завдяки їх здатності до детоксикації орґанофосфатного з'єднання параоксон [30]. Ген *PON1* відіграє важливу роль в антиоксидантному захисті організму, гідролізує

токсичні метаболіти різних орґанофосфорних інсектицидів, здатний до гідролізу широкого спектра фосфорорґанічних субстратів і лактонів, а також ряду складних ефірів ароматичної карбонової кислоти. Основними наслідками тривалого окиснювального ураження є розвиток β-клітинної дисфункції, порушення толерантності до глюкози та мітохондріальна дисфункція [31]. Окиснювальний стрес та пероксидне окиснення ліпідів сприяють виникненню і прогресуванню діабету та його ускладнень [31]. Під час досліджень було виявлено 2 поширених поліморфізми в ділянці кодування (в позиціях 55 та 192), які впливають на активність і концентрацію PON 1 [32]. Поліморфізм лейцину/метіоніну в положенні 55 (L55M) збільшує активність параоксона понад 50 % у гомозиготній формі (MM) порівняно з LL та LM [31]. Показано, що поліморфізм глутаміну/арґініну в положенні 192 (Q192R) впливає на активність PON 1, зокрема ізоформа Q192 гідролізує параоксон і метаболізує окиснені ліпопротеїни низької щільності ефективніше, ніж ізоформа R192 [33]. Частоти алелей Q192R і L55M та ензимна активність PON 1, а також сприйнятливість до розвитку певних захворювань, пов'язаних з параоксоназами, відрізняються між популяціями [34].

Ген *SLC30A8* (англ. Solute carrier family 30 member 8) розташований на хромосомі 8q24.11 та кодує однойменний протеїн. Довжина поліпептидного ланцюга протеїну становить 369 амінокислот. Цей протеїн полегшує накопичення цинку із цитоплазми у внутрішньоклітинні везикули в гранулах секреторного шляху секреції інсуліну. Результати дослідження GWAS показали, що загальний алель C (R325) у поліморфізмі rs13266634 сильно пов'язаний із зменшенням вивільнення інсуліну та сприйнятливостю до ЦД2 [35]. Асоціація була підтверджена в європейців та азійських груп населення [36–40]. Інший поширений поліморфізм rs11558471 A/G гена *SLC30A8*, зокрема алель A, також асоціюється із ЦД2 серед азійських груп [41, 42].

Ген *FTO* (англ. FTO, alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase) розташований на хромосомі 16q12.2 та кодує однойменний протеїн. Довжина поліпептидного ланцюга протеїну становить 505 амінокислот. Точної фізіологічної функції гена не встановлено. Ген *FTO* експресується в різних тканинах, зокрема гіпоталамусі, печінці, м'язовій тканині, адипоцитах і β-клітинах підшлункової залози [43]. Дослідження GWAS підтвердило, що поліморфізм rs9939609 у межах першого інтрона гена *FTO* сприяє розвитку ЦД2

у європейського населення через вплив на індекс маси тіла, тоді як інші дані показали, що варіанти генів *FTO* збільшують ризик розвитку ЦД2 незалежно від індексу маси тіла [44]. З того часу кілька досліджень підтвердили сильну асоціацію *FTO* rs9939609 з ожирінням у різних етнічних групах, окрім китайців та афроамериканців [44]. Дослідження, проведене у 2016 р., показало, що вплив варіантів *FTO* на сприйнятливість до ЦД2 у японських чоловіків опосередковується через вплив *FTO* на індекс маси тіла [45]. Дослідження, проведене у 2018 р. на жінках з ожирінням, підтвердило асоціацію кількох варіантів *FTO*, включаючи rs9939609, із ЦД2 та ожирінням [46].

Ген *TNFA* (англ. Tissue necrosis factor alpha) розташований на хромосомі 6p21.3 та кодує позаклітинний протеїн – фактор некрозу пухлини α (*TNFA*). Він стимулює вивільнення інтерлейкіну 6 і безпосередньо інгібує сигнал інсуліну фосфорилуванням серину 307 у залишку IRS1, а також індукує ядерний фактор транскрипції (*NF*) – карра В, який викликає апоптоз β-клітин підшлункової залози. Ген *TNFA* збільшує підвищений рівень сироваткових вільних жирних кислот (*FFA*) [47]. Високий рівень *TNFA* асоціюється з резистентністю до інсуліну, впливаючи на чутливість рецепторів до інсуліну в адипоцитах і гепатоцитах. Ген *TNFA* також зумовлює стійкість до інсуліну в скелетних м'язах, погіршуючи поглинання глюкози [48]. Гіперінсулінемія індукує посилене вироблення *TNFA* в сироватці крові пацієнтів з ожирінням та ЦД2. Асоціацію алеля *TNFA* G308A з патогенезом ЦД2 можна пояснити тим, що алель 308A відповідає за посилену вдвічі транскрипцію *TNFA* порівняно з алелем 308G, що призводить до підвищення сироваткового рівня *TNFA* [49]. Результати генетичних досліджень щодо асоціації поліморфізму *TNFA* G308A із ЦД2, рівнем *TNFA* в сироватці крові, інсулінорезистентністю та ожирінням суперечливі. Встановлено, що асоціація між *TNFA* G308A і ЦД2 є позитивною в населення Японії та пацієнтів старшого віку з діабетом з Нідерландів [50]. Та варто відмітити, що не виявлено значної асоціації між ЦД2 та поліморфізмом G308A *TNFA* в населення багатьох країн світу [51].

Аналіз літературних джерел обґрунтовує актуальність дослідження генетичних факторів у патогенезі цукрового діабету 2 типу. Визначення ролі поліморфізму генів у розвитку і прогресуванні цукрового діабету 2 типу відкриє шлях для нових підходів до діагностики, стратифікації, моніторингу, профілактики та лікування цього захворювання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Zheng Y. Global etiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications / Y. Zheng, S. Ley, F. Hu. // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2018. – No. 14. – P. 88–98
2. Kaiser A. B. Global prevalence of type 2 diabetes over the next ten years (2018-2028) / A. B. Kaiser, N. Zhang, W. Van Der Pluijm // *Diabetes.* – 2018. – No. 67 (1). – P. 202.
3. Saddik B. Diabetic patients' willingness to use tele-technology to manage their disease – A descriptive study / B. Saddik, N. Al-Dulajjan // *Online J. Public Health Inform.* – 2015. – No. 7 (2).
4. Integrative analysis of superenhancer SNPs for type 2 diabetes / W. Sun, S. Yao, J. Tang [et al.] // *PLoS ONE.* – 2018. – No. 13 (1).
5. Forouhi N. G. Epidemiology of diabetes / N. G. Forouhi, N. J. Wareham // *Medicine.* – 2019. – No. 47 (1). – P. 22–27.
6. Ali O. Genetics of type 2 diabetes / O. Ali // *World J Diabetes* – 2013. – No. 4 (4). – P. 114–123.
7. An expanded genome-wide association study of type 2 diabetes in Europeans / R. A. Scott, L. J. Scott, R. Mägi [et al.] // *Diabetes.* – 2017. – No. 66. – P. 2888–2902.
8. Fine-mapping of an expanded set of type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps / A. Mahajan, D. Taliun, M. Thurner [et al.] // *Nature Genetics.* – 2018. – No. 50 (11). – P. 1505–1513.
9. Association of KCNJ11 Genetic Variations with Risk of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in North Indian Population. [Electronic resource]: Preprints, 2019070089 / V. Khan., D. Bhatt., S. Khan [et al.]. – 2019. – Access mode : <https://www.preprints.org/manuscript/201907.0089/v1>
10. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes / R. Sladek, G. Rocheleau, J. Rung [et al.] // *Nature.* – 2007. – No. 445 (7130). – P. 881–885.
11. Targeted overactivity of beta cell K(ATP) channels induces profound neonatal diabetes / J. C. Koster, B. A. Marshall, N. Ensor [et al.] // *Cell.* – 2000. – No. 100 (6). – P. 645–654.
12. Fakruddin M. Genetics of type 2 diabetes: a review / M. Fakruddin // *Journal of Current and Advance Medical Research.* – 2019. – No. 6 (1). – P. 59–63.
13. Meta-analysis of association between TCF7L2 polymorphism rs7903146 and type 2 diabetes mellitus / W. Ding, L. Xu, L. Zhang [et al.] // *BMC Medical Genetics.* – 2018. – No. 19 (1). – P. 19–38.
14. TCF7L2 variation predicts hyperglycemia incidence in a French general population: the data from an epidemiological study on the insulin resistance syndrome (DESIR) study / S. Cauchi, D. Meyre, H. Choquet [et al.] // *Diabetes.* – 2006. – No. 55 (11). – P. 3189–3192.
15. Migliorini A. Beyond association: A functional role for Tcf7l2 in beta-cell development / A. Migliorini, H. Lickert // *Mol. Metab.* – 2015. – No. 4 (5). – P. 365–366.
16. Association of rs7903146 TCF7L2 (C/T) Gene Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus in Pakistani Population / M. Dalhat, H. Bello, B. Ibrahim, A. Labbo // *Journal of Applied Life Sciences International.* – 2017. – No. 14 (4). – P. 1–7.
17. Possible role of TCF7L2 in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus / Z. Huang, Y. Liao, R. Huang [et al.] // *Biotechnology & Biotechnological Equipment.* – 2018. – No. 32 (4). – P. 830–834.
18. Ip W. The involvement of the wnt signaling pathway and TCF7L2 in diabetes mellitus: The current understanding, dispute, and perspective / W. Ip, Y. Chiang, T. Jin // *Cell Biosci.* – 2012. – No. 2 (1). – P. 28.
19. Kersten S. Roles of PPARs in health and disease / S. Kersten, B. Desvergne, W. Wahli // *Nature.* – 2000. – No. 405 (6785). – P. 421–424.
20. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes / E. Zeggini, M. Weedon, C. Lindgren [et al.] // *Science.* – 2007. – No. 316(5829). – P. 1336–1341.
21. Muoio D. M. Mechanisms of disease: Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes / D. M. Muoio, C. B. Newgard // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2008. – No. 9 (3). – P. 193–205.
22. 5'-AMP-activated protein kinase phosphorylates IRS-1 on Ser-789 in mouse C2C12 myotubes in response to 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside / S. Jakobsen, D. Hardie, N. Morrice, H. Tornqvist // *J. Biol. Chem.* – 2001. – No. 276 (50). – P. 46912–46916.
23. The combined role of allelic variants of IRS-1 and IRS-2 genes in susceptibility to type 2 diabetes in the Punjabi Pakistani subjects / A. Ijaz, S. Babar, S. Sarwar [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2019. – No. 11. – P. 64.
24. Association of IRS1 genetic variants with glucose control and insulin resistance in type 2 diabetic patients from Bosnia and Herzegovina / L. Mahmutovic, T. Bego, M. Sterner [et al.] // *Drug Metab. Pers. Ther.* – 2019. – No. 34 (1).
25. Шалімова А. С. Асоціації поліморфізму гена *irs-1* з порушеннями ліпідного спектра крові при гіпертонічній хворобі і супутньому цукровому діабеті 2-го типу / А. С. Шалімова // *Семейная медицина.* – 2015. – № 3. – С. 102–104.
26. Association between insulin receptor substrate-1 polymorphisms and high platelet reactivity with clopidogrel therapy in coronary artery disease patients with type 2 diabetes mellitus / D. Zhang, X. Zhang, D. Liu [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2016. – No. 15. – P. 50.
27. Lavin D. P. IRS proteins and diabetic complications / D. P. Lavin, M. F. White, D. P. Brazil // *Diabetologia.* – 2016. – No. 59 (11). – P. 2280–2291.
28. The FOXO1 gene-obesity interaction increases the risk of type 2 diabetes mellitus in a Chinese han population / L. Gong, R. Li, W. Ren [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2017. – No. 32 (2). – P. 264–271.
29. The three-gene paraoxonase family: physiologic roles, actions and regulation / L. Precourt, D. Amre, M. Denis [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2011. – No. 214 (1). – P. 20–36.
30. Mackness M. Human paraoxonase-1 (PON1): Gene structure and expression, promiscuous activities and multiple physiological roles / M. Mackness, B. Mackness // *Gene.* – 2015. – No. 567 (1). – P. 12–21.
31. Levy D. Paraoxonases activities and polymorphisms in elderly and old-age diseases: An overview / D. Levy, C. Reichert, S. Bydlowski // *Antioxidants (Basel).* – 2019. – No. 8 (5).

32. Shunmoogam N. Paraoxonase (PON)-1: a brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance / N. Shunmoogam, P. Naidoo, R. Chilton // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2018. – No. 14. – P. 137–143.
33. Measurement of paraoxonase (PON1) status as a potential biomarker of susceptibility to organophosphate toxicity / L. Costa, T. Cole, A. Vitalone, C. Furlong // *Clin. Chim. Acta.* – 2005. – No. 352 (1–2). – P. 37–47.
34. Bacchetti T. The role of paraoxonase in cancer / T. Bacchetti, G. Ferretti, A. Sahebkar // *Semin. Cancer Biol.* – 2019. – No. 56. – P. 72–86.
35. The diabetes-susceptible gene SLC30A8/ZnT8 regulates hepatic insulin clearance / M. Tamaki, Y. Fujitani, A. Hara [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2013. – No. 123 (10). – P. 4513–4524.
36. Gu H. F. Genetic, epigenetic and biological effects of zinc transporter (SLC30A8) in type 1 and type 2 diabetes / H. F. Gu // *Curr. Diabetes Rev.* – 2017. – No. 13 (2). – P. 132–140.
37. The influence of rare genetic variation in SLC30A8 on diabetes incidence and beta-cell function / L. K. Billings, K. A. Jablonski, R. J. Ackerman [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – No. 99 (5). – P. E926–930.
38. Validation of the association of TCF7L2 and SLC30A8 gene polymorphisms with post-transplant diabetes mellitus in Asian Indian population / I. Khan, P. Jahan, Q. Hasan, P. Rao // *Intractable Rare Dis. Res.* – 2015. – No. 4 (2). – P. 87–92.
39. Contribution of SLC30A8 variants to the risk of type 2 diabetes in a multi-ethnic population: a case control study / S. Salem, R. Saif-Ali, I. Ismail [et al.] // *BMC Endocr. Disord.* – 2014. – No. 14. – P. 2.
40. Association between SLC30A8 rs13266634 polymorphism and type 2 diabetes risk: A meta-analysis / L. Cheng, D. Zhang, L. Zhou [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2015. – No. 21. – P. 2178–2189.
41. Association study of genetic variants in eight genes/loci with type 2 diabetes in a Han Chinese population / Y. Lin, P. Li, L. Cai [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2010. – No. 11. – P. 97.
42. Total zinc intake may modify the glucose-raising effect of a zinc transporter (SLC30A8) variant: a 14-cohort meta-analysis / S. Kanoni, J. Nettleton, M. Hivert [et al.] // *Diabetes.* – 2011. – No. 60 (9). – P. 2407–2416.
43. Association of polymorphic markers of genes FTO, KCNJ11, CDKAL1, SLC30A8, and CDKN2B with type 2 diabetes mellitus in the Russian population / A. G. Nikitin, V. Y. Potapov, O. I. Brovkina [et al.] // *PeerJ.* – 2017. – No. 5. – P. e3414.
44. Common FTO rs9939609 variant and risk of type 2 diabetes in Palestine / A. Sabarneh S. Ereqat S. Cauchi [et al.] // *BMC Med Genet.* – 2018. – No. 19 (1). – P. 156.
45. FTO gene polymorphism is associated with type 2 diabetes through its effect on increasing the maximum BMI in Japanese men / Y. Kamura, S. Iwata, M. Maeda [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – No. 11 (11). – P. e0165523.
46. Association between FTO gene polymorphisms and type 2 diabetes mellitus, serum levels of apelin and androgen hormones among Iranian obese women / F. Ghafarian-Alipour, S. Ziaee, M. Ashoori [et al.] // *Gene.* – 2018. – No. 641. – P. 361–366.
47. Moller D. E. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes / D. E. Moller // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2000. – No. 11 (6). – P. 212–217.
48. Insulin resistance induced by tumor necrosis factor-alpha in myocytes and brown adipocytes / M. Lorenzo, S. Fernandez-Veledo, R. Vila-Bedmar [et al.] // *J. Anim. Sci.* – 2008. – No. 86 (14). – P. E94–104.
49. The C-174G promoter polymorphism of the IL-6 gene affects energy expenditure and insulin sensitivity / A. Kubaszek, J. Pihlajamaki, K. Punnonen [et al.] // *Diabetes.* – 2003. – No. 52 (2). – P. 558–561.
50. Association of TNF-alpha gene promoter C-857T polymorphism with higher serum LDL cholesterol levels and carotid plaque formation in Japanese patients with type 2 diabetes / M. Yamashina, Y. Kaneko, C. Maesawa [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2007. – No. 211 (3). – P. 251–258.
51. Nadeem A. Inter-ethnic variations in association of TNF-alpha G308a single nucleotide polymorphism with type 2 diabetes mellitus – a review / A. Nadeem // *Journal of Diabetes, Metabolic Disorders & Control.* – 2017. – No. 4 (2).

REFERENCES

1. Zheng, Y., Ley, S. & Hu, F. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 14, 88-98.
2. Kaiser, A.B., Zhang, N., & Van Der Pluijm, W. (2018). Global prevalence of type 2 diabetes over the next ten years (2018-2028). *Diabetes*, 67 (1), 202.
3. Saddik, B., & Al-Dulajjan, N. (2015). Diabetic patients' willingness to use tele-technology to manage their disease - A descriptive study. *Online J. Public Health Inform*, 7 (2), e214. doi:10.5210/ojphi.v7i2.6011
4. Sun, W. Yao, S., Tang, J., Liu, S., Chen, J., & Deng, D. (2018). Integrative analysis of superenhancer SNPs for type 2 diabetes. *PLoS ONE*, 13 (1).
5. Forouhi, N.G., & Wareham, N. J. (2019). Epidemiology of diabetes. *Medicine*, 47 (1), 22-27.
6. Ali, O. (2013). Genetics of type 2 diabetes. *World J. Diabetes*, 4 (4), 114-123.
7. Scott, R.A., Scott, L.J., Mägi, R., Marullo, L., Gaulton, K.J. Kaakinen, M., ... et al. (2017). Diabetes genetics replication and meta-analysis (DIAGRAM) consortium. An expanded genome-wide association study of type 2 diabetes in Europeans. *Diabetes*, 66 (11), 2888-2902. doi:10.2337/db16-1253
8. Mahajan, A., Taliun, D., Thurner, M., Robertson, N.R., Torres, J.M., Rayner, N. W., ... McCarthy, M.I. (2018). Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant

resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat. Genet.*, 50 (11), 1505-1513. doi:10.1038/s41588-018-0241-6

9. Khan, V., Bhatt, D., Khan, S., VERMA, A.K., Hasan, R., Rafat, S., ... Dev, K. (2019). Association of KCNJ11 genetic variations with risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in North Indian population. *Preprints*, 2019070089 doi: 10.20944/preprints201907.0089.v1

10. Sladek, R., Rocheleau, G., Rung, J., Dina, C., Shen, L., Serre, D., ... Froguel, P. (2007). A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*, 445 (7130), 881-885. doi:10.1038/nature05616

11. Koster, J.C., Marshall, B.A., Ensor, N., Corbett, J.A., & Nichols, C.G. (2000). Targeted overactivity of beta cell K(ATP) channels induces profound neonatal diabetes. *Cell*, 100 (6), 645-654. doi:10.1016/s0092-8674(00)80701-1

12. Fakruddin, M. (2019). Genetics of type 2 diabetes: A review. *Journal of Current and Advance Medical Research*, 6 (1), 59-63.

13. Ding, W., Xu, L., Zhang, L., Han, Z., Jiang, Q., Wang, Z. & Jin, S. (2018). Meta-analysis of association between TCF7L2 polymorphism rs7903146 and type 2 diabetes mellitus. *BMC Medical Genetics*, 19 (1).

14. Cauchi, S., Meyre, D., Choquet, H., Dina, C., Born, C., Marre, M., ... Group, D.S. (2006). TCF7L2 variation predicts hyperglycemia incidence in a French general population: the data from an epidemiological study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) study. *Diabetes*, 55 (11), 3189-3192. doi:10.2337/db06-0692

15. Migliorini, A., & Lickert, H. (2015). Beyond association: A functional role for Tcf7l2 in beta-cell development. *Mol. Metab.*, 4 (5), 365-366. doi:10.1016/j.molmet.2015.03.002

16. Dalhat, M., Bello, H., Ibrahim, B. & Labbo, A. (2017). Association of rs7903146 TCF7L2 (C/T) Gene polymorphism and type 2 diabetes mellitus in Pakistani population. *Journal of Applied Life Sciences International*, 14 (4), 1-7.

17. Huang, Z., Liao, Y., Huang, R., Chen, J. & Sun, H. (2018). Possible role of TCF7L2 in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 32 (4), 830-834.

18. Ip, W., Chiang, Y.T., & Jin, T. (2012). The involvement of the wnt signaling pathway and TCF7L2 in diabetes mellitus: The current understanding, dispute, and perspective. *Cell Biosci.*, 2 (1), 28. doi:10.1186/2045-3701-2-28

19. Kersten, S., Desvergne, B., & Wahli, W. (2000). Roles of PPARs in health and disease. *Nature*, 405 (6785), 421-424. doi:10.1038/35013000

20. Zeggini, E., Weedon, M.N., Lindgren, C.M., Frayling, T.M., Elliott, K.S., Lango, H., ... Hattersley, A.T. (2007). Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science*, 316 (5829), 1336-1341. doi:10.1126/science.1142364

21. Muoio, D.M., & Newgard, C.B. (2008). Mechanisms of disease: Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 9(3), 193-205. doi:10.1038/nrm2327

22. Jakobsen, S.N., Hardie, D.G., Morrice, N., & Tornqvist, H.E. (2001). 5'-AMP-activated protein kinase

phosphorylates IRS-1 on Ser-789 in mouse C2C12 myotubes in response to 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside. *J. Biol. Chem.*, 276 (50), 46912-46916. doi:10.1074/jbc.C100483200

23. Ijaz, A., Babar, S., Sarwar, S., Shahid, S.U., & Shabana. (2019). 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.*, 11, 64. doi:10.1186/s13098-019-0459-1

24. Mahmutovic, L., Begovic, T., Sterner, M., Gremserger, G., Ahlqvist, E., Veljica Asimi, Z., ... Semiz, S. (2019). Association of IRS1 genetic variants with glucose control and insulin resistance in type 2 diabetic patients from Bosnia and Herzegovina. *Drug Metab. Pers. Ther.*, 34 (1). doi:10.1515/dmpt-2018-0031

25. Shalimova, A. (2015). Asotsiatsii polimorfizmu hena irs-1 z porushenniamy lipidnoho spektra krovi pry hipertoniichnii khvorobi i suputnomu tsukrovomu diabete 2-ho typu [Association of IRS>1 gene polymorphism with violations of blood lipid spectrum in patients with essential hypertension and concomitant type 2 diabetes]. *Semeynaya medytsyna – Family Medicine*, 3, 102-104 [in Ukrainian].

26. Zhang, D., Zhang, X., Liu, D., Liu, T., Cai, W., Yan, C., & Han, Y. (2016). Association between insulin receptor substrate-1 polymorphisms and high platelet reactivity with clopidogrel therapy in coronary artery disease patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc. Diabetol.*, 15, 50. doi:10.1186/s12933-016-0362-0

27. Lavin, D.P., White, M.F., & Brazil, D.P. (2016). IRS proteins and diabetic complications. *Diabetologia*, 59 (11), 2280-2291. doi:10.1007/s00125-016-4072-7

28. Gong, L., Li, R., Ren, W., Wang, Z., Wang, Z., Yang, M., & Zhang, S. (2017). The FOXO1 Gene-Obesity Interaction Increases the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in a Chinese Han Population. *J. Korean Med. Sci.*, 32 (2), 264-271. doi:10.3346/jkms.2017.32.2.264

29. Precourt, L.P., Amre, D., Denis, M.C., Lavoie, J.C., Delvin, E., Seidman, E., & Levy, E. (2011). The three-gene paraoxonase family: physiologic roles, actions and regulation. *Atherosclerosis*, 214 (1), 20-36. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.08.076

30. Mackness, M., & Mackness, B. (2015). Human paraoxonase-1 (PON1): Gene structure and expression, promiscuous activities and multiple physiological roles. *Gene*, 567 (1), 12-21. doi:10.1016/j.gene.2015.04.088

31. Levy, D., Reichert, C.O., & Bydlowski, S.P. (2019). Paraoxonases activities and polymorphisms in elderly and old-age diseases: An overview. *Antioxidants (Basel)*, 8 (5). doi:10.3390/antiox8050118

32. Shunmoogam, N., Naidoo, P., & Chilton, R. (2018). Paraoxonase (PON)-1: a brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance. *Vasc. Health Risk Manag.*, 14, 137-143. doi:10.2147/VHRM.S165173

33. Costa, L.G., Cole, T.B., Vitalone, A., & Furlong, C.E. (2005). Measurement of paraoxonase (PON1) status as a potential biomarker of susceptibility to organophosphate toxicity. *Clin. Chim. Acta*, 352 (1-2), 37-47. doi:10.1016/j.cccn.2004.09.019

34. Bacchetti, T., Ferretti, G., & Sahebkar, A. (2019). The role of paraoxonase in cancer. *Semin. Cancer Biol.*, 56, 72-86. doi:10.1016/j.semcancer.2017.11.013

35. Tamaki, M., Fujitani, Y., Hara, A., Uchida, T., Tamura, Y., Takeno, K., ... Watada, H. (2013). The diabe-

tes-susceptible gene SLC30A8/ZnT8 regulates hepatic insulin clearance. *J. Clin. Invest.*, 123 (10), 4513-4524. doi:10.1172/JCI68807

36. Gu, H.F. (2017). Genetic, epigenetic and biological effects of zinc transporter (SLC30A8) in type 1 and type 2 diabetes. *Curr. Diabetes Rev.*, 13 (2), 132-140. doi:10.2174/1573399812666151123104540

37. Billings, L.K., Jablonski, K.A., Ackerman, R.J., Taylor, A., Fanelli, R.R., McAteer, J.B., . . . Diabetes Prevention Program Research Group, R. (2014). The influence of rare genetic variation in SLC30A8 on diabetes incidence and beta-cell function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 99 (5), E926-930. doi:10.1210/jc.2013-2378

38. Khan, I.A., Jahan, P., Hasan, Q., & Rao, P. (2015). Validation of the association of TCF7L2 and SLC30A8 gene polymorphisms with post-transplant diabetes mellitus in Asian Indian population. *Intractable Rare Dis. Res.*, 4 (2), 87-92. doi:10.5582/irdr.2015.01008

39. Salem, S.D., Saif-Ali, R., Ismail, I.S., Al-Hamodi, Z., & Muniandy, S. (2014). Contribution of SLC30A8 variants to the risk of type 2 diabetes in a multi-ethnic population: a case control study. *BMC Endocr. Disord.*, 14, 2. doi:10.1186/1472-6823-14-2

40. Cheng, L., Zhang, D., Zhou, L., Zhao, J., & Chen, B. (2015). Association between SLC30A8 rs13266634 polymorphism and type 2 diabetes risk: A meta-analysis. *Med. Sci. Monit.*, 21, 2178-2189. doi:10.12659/MSM.894052

41. Lin, Y., Li, P., Cai, L., Zhang, B., Tang, X., Zhang, X., . . . Yang, Z. (2010). Association study of genetic variants in eight genes/loci with type 2 diabetes in a Han Chinese population. *BMC Med. Genet.*, 11, 97. doi:10.1186/1471-2350-11-97

42. Kanoni, S., Nettleton, J. A., Hivert, M.F., Ye, Z., van Rooij, F.J., Shungin, D., . . . Dedoussis, G.V. (2011). Total zinc intake may modify the glucose-raising effect of a zinc transporter (SLC30A8) variant: a 14-cohort meta-analysis. *Diabetes*, 60 (9), 2407-2416. doi:10.2337/db11-0176

43. Nikitin, A.G., Potapov, V.Y., Brovkina, O.I., Koksharova, E.O., Khodyrev, D.S., Philippov, Y.I., . . . Shestakova, M.V. (2017). Association of polymorphic markers of genes FTO, KCNJ11, CDKAL1, SLC30A8, and CDKN2B with type 2 diabetes mellitus in the Russian population. *PeerJ*, 5, e3414. doi:10.7717/peerj.3414

44. Sabarneh, A., Ereqat, S., Cauchi, S., AbuShamma, O., Abdelhafez, M., Ibrahim, M., & Nasereddin, A. (2018). Common FTO rs9939609 variant and risk of type 2 diabetes in Palestine. *BMC Med. Genet.*, 19 (1), 156. doi:10.1186/s12881-018-0668-8

45. Kamura, Y., Iwata, M., Maeda, S., Shinmura, S., Koshimizu, Y., Honoki, H., . . . Tobe, K. (2016). FTO gene polymorphism is associated with type 2 diabetes through its effect on increasing the maximum BMI in Japanese men. *PLoS One*, 11 (11), e0165523. doi:10.1371/journal.pone.0165523

46. Ghafarian-Alipour, F., Ziaee, S., Ashoori, M.R., Zakeri, M.S., Boroumand, M.A., Aghamohammadzadeh, N., . . . Zarghami, N. (2018). Association between FTO gene polymorphisms and type 2 diabetes mellitus, serum levels of apelin and androgen hormones among Iranian obese women. *Gene*, 641, 361-366. doi:10.1016/j.gene.2017.10.082

47. Moller, D.E. (2000). Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol. Metab.*, 11 (6), 212-217. doi:10.1016/s1043-2760(00)00272-1

48. Lorenzo, M., Fernandez-Veledo, S., Vila-Bedmar, R., Garcia-Guerra, L., De Alvaro, C., & Nieto-Vazquez, I. (2008). Insulin resistance induced by tumor necrosis factor-alpha in myocytes and brown adipocytes. *J. Anim. Sci.*, 86 (14), E94-104. doi:10.2527/jas.2007-0462

49. Kubaszek, A., Pihlajamaki, J., Punnonen, K., Karhapa, P., Vauhkonen, I., & Laakso, M. (2003). The C-174G promoter polymorphism of the IL-6 gene affects energy expenditure and insulin sensitivity. *Diabetes*, 52 (2), 558-561. doi:10.2337/diabetes.52.2.558

50. Yamashina, M., Kaneko, Y., Maesawa, C., Kajiwara, T., Ishii, M., Fujiwara, F., . . . Satoh, J. (2007). Association of TNF-alpha gene promoter C-857T polymorphism with higher serum LDL cholesterol levels and carotid plaque formation in Japanese patients with type 2 diabetes. *Tohoku J. Exp. Med.*, 211 (3), 251-258. doi:10.1620/tjem.211.251

51. Nadeem, A. (2017). Inter-ethnic variations in association of TNF-alpha G308a single nucleotide polymorphism with type 2 diabetes mellitus – a review. *Journal of Diabetes, Metabolic Disorders & Control*, 4 (2). doi: 10.15406/jdmcd.2017.04.00105

В. А. Мусиенко, М. И. Марущак
ТЕРНОПОЛЬСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО
МОЗ УКРАИНЫ

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Резюме

Вступление. Сахарный диабет 2 типа (СД2) является глобальной проблемой здравоохранения в связи с быстрыми культурными и социальными изменениями, старением населения, усилением урбанизации, изменением питания, уменьшением физической активности. Некоторые факторы риска можно контролировать, например режим питания и ожирение, другие, такие, как пол, возраст, генетика, находятся вне нашего контроля. Считается, что сахарный диабет 2 типа является полигенным расстройством, которое развивается через сложное взаимодействие между несколькими генами и факторами

окружающей среды. Первым доказательством роли генетических маркеров в развитии сахарного диабета 2 типа были исследования, проведенные во второй половине XX в. на близнецах в многодетных семьях. Первые гены-кандидаты обнаружены для редких форм сахарного диабета (неонатальный, митохондриальный СД, MODY). В настоящее время известно немало генетических маркеров СД2, однако патогенетическую связь большинства из них еще нужно подтвердить. Тем не менее это лишь незначительная часть генетической составляющей болезни. Темпы исследования сложной генетики СД2 в течение последнего десятилетия были впечатляющими. В настоящее время известно более 300 локусов, которые тесно связаны с СД2. Наиболее исследованными и такими, которые представляют весомый научный интерес, являются гены KCNJ11, TCF7L2, PPARG, IRS1, PON 1, SLC30A8, FTO и TNF α . Стоит отметить, что роль генов в патогенезе сахарного диабета не однозначна и требует дальнейшего исследования.

Цель исследования – проанализировать современные литературные источники о генетических маркерах, которые участвуют в механизмах развития сахарного диабета 2 типа.

Выводы. Анализ литературных источников обосновывает актуальность исследования генетических факторов в патогенезе сахарного диабета 2 типа. Определение роли полиморфизма генов в развитии и прогрессировании сахарного диабета 2 типа открывает путь для новых подходов к диагностике, стратификации, мониторингу, профилактике и лечению этого заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: генетические маркеры; сахарный диабет 2 типа; полиморфизм генов.

V. A. Musiienko, M. I. Marushchak

I. HORBACHEVSKY TERNOPII NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

GENETIC MARKERS OF TYPE 2 DIABETES

Summary

Introduction. Type 2 diabetes (T2D) is a global health problem due to rapid cultural and social change, aging of the population, increasing urbanization, changing nutrition, and reduced physical activity. Some risk factors can be controlled, such as diet and obesity, while others, such as sex, age, genetics, are beyond our control. Diabetes mellitus type 2 is believed to be a polygenic disorder that develops through a complex interaction between several genes and environmental factors. The first evidence of the role of genetic markers in the development of type 2 diabetes was twin studies in large families conducted in the second half of the XX century. The first candidate genes were identified for rare forms of diabetes (neonatal, mitochondrial CD, MODY). There are currently many genetic markers for T2D known, but the pathogenetic link between most of them remains to be confirmed. However, this is only a small fraction of the genetic component of the disease. The pace of research into the complex genetics of T2D has been impressive over the last decade. Currently, there are over 300 loci that are closely related to T2D. The most studied and those of considerable scientific interest are the KCNJ11, TCF7L2, PPARG, IRS1, PON 1, SLC30A8, FTO and TNF- α genes. It is worth noting that the role of genes in the pathogenesis of diabetes is ambiguous and needs further investigation.

The aim of the study – to analyze current literary sources about genetic markers that are involved in the mechanisms of type 2 diabetes.

Conclusions. Analysis of literature sources substantiates the relevance of the study of genetic factors in the pathogenesis of type 2 diabetes. Defining the role of gene polymorphism in the development and progression of type 2 diabetes will open the way for new approaches to the diagnosis, stratification, monitoring, prevention and treatment of this disease.

KEY WORDS: genetic markers; type 2 diabetes; gene polymorphism.

Отримано 24.10.19

Адреса для листування: М. І. Марущак, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: marushchak@tdmu.edu.ua.