

УДК [616.12-005.4-002+616.337-008.64]:615  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.1.12102

У. П. Гевко, М. І. Марущак, Р. О. Бобик, А. М. Шумеляк

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

## ОСОБЛИВОСТІ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ В ПАЦІЄНТІВ З КОМОРБІДНИМ ПЕРЕБІГОМ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ: ЗВ'ЯЗОК ІЗ ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНА IRS1

Особливості вуглеводного обміну в пацієнтів з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу: зв'язок із поліморфізмом гена IRS1

У. П. Гевко, М. І. Марущак, Р. О. Бобик,  
А. М. Шумеляк

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Peculiarities of carbohydrate metabolism in patients with comorbid course of type 2 diabetes mellitus: relationship with IRS1 gene polymorphism

U. P. Hevko, M. I. Marushchak, R. O. Bobyk,  
A. M. Shumeliak

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: ulanagevko@gmail.com

**Резюме.** Незважаючи на значні успіхи у дослідженнях генетичної схильності до цукрового діабету 2 типу (T2DM), які були підтверджені великомасштабними геномними та клінічними дослідженнями, більшість генетичних факторів, що спричиняють розвиток T2DM, залишається не визначеними.

**Мета дослідження** – з'ясувати асоціацію поліморфізму гена IRS1 (rs2943640) із вуглеводним обміном у хворих на цукровий діабет 2 типу в поєднанні з ожирінням та хронічним панкреатитом.

**Матеріали і методи.** У дослідження було включено 33 хворих на T2DM (пацієнти з T2DM, з T2DM + ожиріння, з T2DM + ожиріння + хронічний панкреатит) та 10 практично здорових осіб. Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) визначали за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора COBAS 6000 (Roche Hitachi, Німеччина). Рівень інсуліну в крові – на імуноферментному аналізаторі фірми «Thermo Scientific Multiskan FC», концентрацію глюкози – за допомогою стандартних наборів на автоматичному біохімічному аналізаторі фірми COBAS INTEGRA® 400 (Roche Diagnostics). Поліморфізм гена IRS1 (rs2943640) C>A генотипували за допомогою методу ПЛР у режимі реального часу TaqMan (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

**Результати.** У носіїв С-алеля гена IRS1 (rs2943640), хворих із поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного панкреатиту виявляються найвищі показники інсуліну та HOMA-IR, які вірогідно більші від даних у хворих на цукровий діабет 2 типу (відповідно на 329,75 і 65,13 %) та у пацієнтів із поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу й ожиріння (відповідно на 314,53 і 69,23 %). У хворих на цукровий діабет 2 типу, незалежно від наявності/відсутності коморбідних ожиріння та хронічного панкреатиту носіїв генотипу С/С-гена IRS1 (rs2943640), були найвищі показники вуглеводного обміну стосовно даних у носіїв С/А-генотипу.

**Висновки.** У хворих із поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу, ожиріння та хронічного пан-

**Summary.** Despite significant advances in genetic predisposition to type 2 diabetes mellitus (T2DM), which have been confirmed by large-scale genomic and clinical studies, most of the genetic factors that cause the development of T2DM remain unclear.

**The aim of the study** – to determine the association of IRS1 gene polymorphism (rs2943640) with carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with obesity and chronic pancreatitis.

**Materials and Methods.** The study included 33 patients with T2DM (patients with T2DM, T2DM + obesity, T2DM + obesity + chronic pancreatitis) and 10 healthy individuals. The level of glycosylated hemoglobin (HbA1c) was determined using an automatic biochemical analyzer COBAS 6000 (Roche Hitachi, Germany). The level of insulin in the blood was determined on an enzyme-linked immunosorbent assay from Thermo Scientific Multiskan FC, and the glucose concentration was determined using standard kits on an automatic biochemical analyzer from COBAS INTEGRA® 400 (Roche Diagnostics). Polymorphism of the IRS1 gene (rs2943640) C>A was genotyped by real-time PCR TaqMan method (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

**Results.** Carriers of the C allele of the IRS1 gene (rs2943640), patients with combined type 2 diabetes, obesity and chronic pancreatitis have the highest levels of insulin and HOMA-IR, which are probably higher than in patients with type 2 diabetes (329.75 %, respectively) and 65.13 %) and in patients with combined type 2 diabetes and obesity (314.53 % and 69.23 %, respectively). Patients with type 2 diabetes mellitus, regardless of the presence/absence of comorbid obesity and chronic pancreatitis, carriers of the C/C genotype of the IRS1 gene (rs2943640) have the highest carbohydrate metabolism, relative to the data of carriers of the C/A genotype.

**Conclusions.** In patients with combined course of type 2 diabetes, obesity and chronic pancreatitis, the nature

©У. П. Гевко та ін., 2021

ISSN 2706-6282(print)  
ISSN 2706-6290(online)

Вісник медичних і біологічних досліджень  
Bulletin of Medical and Biological Research

1(7), 2021

креатину на характер порушень вуглеводного обміну впливає поліморфізм гена *IRS1* (*rs2943640*).

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу; ожиріння; хронічний панкреатит; коморбідність; ген *IRS1*; алель; генотип; вуглеводний обмін.

### ВСТУП

Цукровий діабет є найпоширенішим ендокринним захворюванням в усьому світі [1, 2]. Міжнародна федерація діабету зазначає, що у 2019 р. цукровий діабет (DM) діагностовано у 463 млн людей, з них у 91 % – цукровий діабет 2 типу (T2DM), а витрати на лікування DM склали понад 727 млрд доларів. До 2045 р. прогнозується зростання захворюваності на DM до 700 млн осіб, що становитиме понад 10 % усієї популяції [3]. Варто вказати, що DM є не лише складною медичною, але й соціальною проблемою, оскільки характеризується високим ризиком розвитку інвалідизуючих ускладнень. Очевидно, T2DM є погано контрольованою епідемією, яка поглиблюється коморбідністю, що вимагає активних досліджень механізмів розвитку, особливостей перебігу, методів профілактики, лікування та попередження ускладнень [4].

В умовах коморбідності багато захворювань, у тому числі й T2DM, набуває атиповий перебіг, підвищується ризик ускладнень, посилюється проблема поліпрагмазії, знижується прихильність пацієнтів до лікування [5]. Найчастіше T2DM пов'язаний з такими розладами, як дисліпідемія, ожиріння та резистентність до інсуліну [6]. Встановлено, що 86,0 % дорослих осіб із T2DM мають надмірну масу тіла, з них 52,0 % – ожиріння та 8,1% – морбідне ожиріння [7]. У свою чергу, надмірна кількість абдомінальної жирової тканини, порушення її регуляції та запалення характеризуються посиленою секрецією діабетогенних адипоцитокінів, які пов'язують ожиріння та дисліпідемію з T2DM через порушення дії інсуліну в органах організму, включаючи скелетні м'язи, мозок та печінку [4]. Хоча більшість наукової літератури присвячено розвитку DM у хворих на хронічний панкреатит [8], існує й зворотна залежність: екзокринна недостатність підшлункової залози виявляється у 35 % хворих на T2DM [9]. Так, у дослідженні L. V. Zhuravleva et al. 53,3 % хворих на T2DM мали

*of carbohydrate metabolism disorders is influenced by polymorphism of the *IRS1* gene (*rs2943640*).*

**Key words:** type 2 diabetes mellitus; obesity; chronic pancreatitis; comorbidity; *IRS1* gene; allele; genotype; carbohydrate metabolism.

екзокринну недостатність підшлункової залози, підтверджену рівнем еластази-1 у калі [10].

Незважаючи на значні успіхи у дослідженні генетичної схильності до T2DM, які були підтверджені результатами великомасштабних геномних та клінічних досліджень [11, 12], більшість генетичних факторів, що спричиняє розвиток T2DM, залишається не визначеними [13, 14]. Субстрат рецепторів інсуліну (IRS) є ключовим центральним рецептором у передачі сигналів інсуліну. Наукові дослідження пов'язують поліморфізм гена *IRS-1* з інсулінорезистентністю та T2DM у різних популяціях [15, 16]. Недостатньо вивченими залишаються зміни вуглеводного обміну в пацієнтів із поєднаним перебігом T2DM, ожирінням та хронічним панкреатитом з урахуванням впливу генетичних чинників.

**Метою дослідження** було з'ясувати асоціацію поліморфізму гена *IRS1* (*rs2943640*) із вуглеводним обміном у хворих на цукровий діабет 2 типу в поєднанні з ожирінням та хронічним панкреатитом.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження було включено 33 хворих на цукровий діабет 2 типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні у 2019–2020 рр., та 10 практично здорових осіб. Поділ на групи представлено у таблиці 1.

За віковим і статевим складом між дослідними групами хворих істотної різниці не було. Усі пацієнти були проінформовані про мету клінічного дослідження і дали письмову інформаційну згоду на свою участь у ньому. Конфіденційність інформації про особу і стан здоров'я пацієнта були збережені.

Верифікацію цукрового діабету 2 типу проводили відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації (2019) [17]. Критерії діагностики його базувалися на значенні глікованого ге-

**Таблиця 1.** Характеристика дослідних груп (n=44)

Група	Характеристика	n	%
Перша	Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з нормальною масою тіла без хронічного панкреатиту	9	22,7
Друга	Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з надмірною масою тіла/ожирінням без хронічного панкреатиту	14	31,9
Третя	Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з надмірною масою тіла/ожирінням із супутнім хронічним панкреатитом	10	22,7
Четверта	Практично здорові пацієнти (контроль)	10	22,7

моглобіну (HbA1c) ( $\geq 6,5\%$ ), який визначали за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора COBAS 6000 (Roche Hitachi, Німеччина). Рівень інсуліну в крові визначали на імуноферментному аналізаторі фірми «Thermo Scientific Multiskan FC», концентрацію глюкози визначали за допомогою стандартних наборів на автоматичному біохімічному аналізаторі фірми COBAS INTEGRA® 400 (Roche Diagnostics).

Верифікація хронічного панкреатиту (ХП) базувалася на Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічний панкреатит» та рекомендацій American Pancreatic Association [18].

ІМТ розраховували за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}.$$

Дані інтерпретували відповідно до рекомендацій ВООЗ: нормальна маса тіла в межах 20,0–24,9 кг/м<sup>2</sup>; надмірна маса (передожиріння) – 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>; ожиріння 1 класу – 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>; ожиріння 2 класу – 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup> і ожиріння 3 класу >40 кг/м<sup>2</sup>.

Критерії включення: клінічні, лабораторні та інструментальні ознаки ЦД2, ХП та ожиріння, відсутність різкого підвищення (не більше 3-х кратного) альфа-амілази, ліпази, АлАт, АсАт, лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази крові.

Критерії виключення з дослідження: наявність ознак клінічно значущих неврологічних, психічних, ниркових, печінкових, імунологічних, шлунково-кишкових, сечостатевої розладів, ураження м'язово-скелетної системи, шкіри, органів чуття, ендокринної системи (окрім ЦД2) або гематологічні захворювання, які є неконтрольованими, гострий панкреатит, нестабільне або життєво небезпечне захворювання серця, пацієнти зі злякисним новоутворенням, які не перебували у повній ремісії упродовж щонайменше 5 років, медикаментозна (наркотична) залежність, алкогольна залежність.

Геному ДНК екстрагували з лейкоцитів периферійної крові за допомогою комерційно доступно-

го набору для виділення ДНК (QIAamp Blood DNA Mini Kit, QIAGEN, Germany). Поліморфізм гена IRS1 (rs2943640) C>A генотипували за допомогою методу ПЛР у режимі реального часу TaqMan (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

Статистичний аналіз даних проводили з використанням програмного забезпечення STATISTICA 7.0. Для порівняння розподілу ймовірностей використовували тест Колмогорова – Смірнова. Кількісні значення через їх непараметричний розподіл представлені у формі медіани, нижнього та верхнього квартилів та статистично проаналізовані за допомогою критерію Манна – Уїтні. Порівняльний аналіз таблиць частот здійснювали з використанням  $\chi^2$ -квдрата Пірсона (Pearson Chi-Square,  $\chi^2$ ) та двостороннього точного критерію Фішера (Fisher exact p, two-tailed) (у випадках, коли значення очікуваних частот (Expected frequencies) окремих показників не перевищували 5).

## РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

У таблиці 2 представлені показники вуглеводного обміну в пацієнтів із T2DM залежно від коморбідності. Встановлено, що дослідні показники вірогідно різнилися між пацієнтами з T2DM, T2DM з ожирінням, а також T2DM з ожирінням та СР при проведенні аналізу рангових варіацій Краскела – Уолліса. При цьому найвищі показники рівня інсуліну, HbA<sub>1c</sub> та індексу HOMA-IR зафіксовані у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу з ожирінням та хронічним панкреатитом (табл. 2).

При множинному порівнянні показників вуглеводного обміну встановлено вірогідно вищі їх значення в дослідних групах стосовно контролю ( $p < 0,022$ – $0,001$ ). Рівень інсуліну був вірогідно вищий у хворих на T2DM+ожиріння+СР (у 4,20 раза), HOMA-IR (у 4,64 раза) стосовно пацієнтів із T2DM ( $p < 0,001$ ).

При зіставленні показників вуглеводного обміну в пацієнтів із T2DM без урахування коморбідності, носіїв різних алелів С та А гена IRS1 (rs2943640) встановлено вірогідно вищі значення

**Таблиця 2.** Характеристика вуглеводного обміну в пацієнтів різних дослідних груп

Група	Інсулін, мкОд/мл	Глюкоза, ммоль/л	HOMA-IR, од.	HbA <sub>1c</sub> , %
Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу (n=9)	19,27 (18,16; 21,25)	7,12 (6,28; 7,60)	5,97 (5,73; 7,11)	6,80 (6,30; 7,50)
Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з ожирінням (n=14)	48,69 (45,18; 51,23)	7,84 (7,25; 9,14)	16,63 (14,14; 19,99)	7,30 (6,60; 7,80)
Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з ожирінням та хронічним панкреатитом (n=10)	80,84 (79,23; 81,80)	7,80 (7,31; 7,87)	27,71 (25,94; 28,36)	9,90 (7,70; 10,00)
Контроль (n=10)	10,82 (10,24; 11,24)	3,80 (3,80; 4,10)	1,78 (1,71; 2,10)	4,30 (4,20; 4,80)
Критерій Краскела – Уолліса	H=39,13; p<0,001*	H=23,06; p<0,001*	H=37,84; p<0,001*	H=26,53; p<0,001*

Примітка. \* – статистично значущі результати.

показників вуглеводного обміну в носіїв алеля С (рівень інсуліну у 2,20 рази та HOMA-IR у 2,25 рази), стосовно даних у носіїв алеля А (табл. 3).

Результати впливу поліморфізму гена IRS1 (rs2943640) на показники вуглеводного обміну при проведенні аналізу рангових варіацій Краскела – Уолліса показали, що дослідні показники вірогідно різнилися в межах дослідних і контрольної груп у носіїв С-алеля та носіїв А-алеля. При цьому в носіїв С-алеля гена IRS1 (rs2943640), хворих на T2DM+ожиріння+CP, зафіксовано найвищі показники інсуліну та HOMA-IR, які вірогідно відрізнялися від даних хворих на T2DM (відповідно на 329,75 і 65,13 %) та від результатів хворих на T2DM + ожиріння (відповідно на 314,53 і 69,23 %). Варто також відмітити вірогідно вищі показники вуглеводного обміну в пацієнтів із T2DM + ожиріння та T2DM + ожиріння + CP стосовно контролю (табл. 4).

У носіїв А-алеля гена IRS1 (rs2943640) встановлено статистично значимо нижчі рівні інсуліну й HOMA-IR проти значень у хворих на T2DM + ожиріння та T2DM + ожиріння + CP. Варто відмітити, що в контрольній групі у носіїв А-алеля гена IRS1 (rs2943640) показники вуглеводного обміну були вірогідно нижчі стосовно показників у хворих на коморбідний перебіг T2DM (табл. 4).

Результати впливу поліморфізму гена IRS1 (rs2943640) на показники вуглеводного обміну в пацієнтів із T2DM, незалежно від наявності/відсутності коморбідного ожиріння та хронічного панкреатиту з урахуванням генотипів гена IRS1, показав вірогідну різницю між дослідними генотипами C/C, C/A та A/A за показниками інсуліну, HOMA-IR та HbA<sub>1c</sub>. Встановлено найвищі показники вуглеводного обміну в носіїв генотипу C/C гена IRS1 (rs2943640), зокрема рівень інсуліну був вищий на 336,29 % відповідно,

**Таблиця 3.** Показники вуглеводного обміну залежно від наявності алелів C/A гена IRS1 (rs2943640)

Показник	С-алель (n=47)	А-алель (n=39)	p
Інсулін, мкОд/мл	48,72 (17,69; 79,23)	22,14 (11,67; 48,72)	0,046*
Глюкоза, ммоль/л	7,31 (5,67; 7,87)	7,12 (4,50; 7,87)	0,482
HOMA-IR, од.	16,02 (5,75; 25,94)	7,11 (2,30; 18,76)	0,048*
HbA <sub>1c</sub> , %	7,30 (6,00; 7,80)	6,60 (5,20; 7,50)	0,208

Примітка. \* – статистично достовірні результати.

**Таблиця 4.** Аналіз впливу поліморфізму гена IRS1 (rs2943640) на показники вуглеводного обміну

Група		Інсулін, мкОд/мл	Глюкоза, ммоль/л	HOMA-IR, од.	HbA <sub>1c</sub> , %
Цукровий діабет 2 типу	С-алель (n=6)	18,72 <sup>3</sup> (17,69; 21,25)	7,60 (7,12; 8,30)	6,54 <sup>3</sup> (5,75; 7,18)	7,40 (6,30; 7,50)
	А-алель (n=12)	19,91 <sup>2,3</sup> (18,35; 21,70)	6,70 (6,28; 7,60)	5,86 <sup>3</sup> (5,67; 7,06)	6,65 (6,30; 7,40)
Цукровий діабет 2 типу + ожиріння	С-алель (n=15)	48,72 <sup>3</sup> (44,56; 51,23)	7,80 (7,25; 9,23)	16,02 <sup>3</sup> (14,14; 19,99)	7,30 (6,80; 7,80)
	А-алель (n=13)	48,66 <sup>1</sup> (46,94; 51,23)	8,68 (7,25; 9,14)	18,76 <sup>1</sup> (14,14; 19,99)	7,20 (6,60; 7,60)
Цукровий діабет 2 типу + ожиріння + хронічний панкреатит	С-алель (n=16)	80,45 <sup>1,2</sup> (78,87; 81,86)	7,59 (6,66; 9,20)	27,11 <sup>1,2</sup> (23,83; 31,77)	8,85 (6,85; 10,35)
	А-алель (n=4)	81,22 <sup>1</sup> (80,64; 81,80)	7,80 (7,80; 7,80)	28,16 <sup>1</sup> (27,96; 28,36)	9,90 (9,90; 9,90)
Контроль	С-алель (n=10)	10,82 <sup>2,3</sup> (10,24; 11,24)	3,80 <sup>1,2,3</sup> (3,80; 4,10)	1,78 <sup>2,3</sup> (1,71; 2,10)	4,30 <sup>2,3</sup> (4,20; 4,80)
	А-алель (n=10)	10,82 <sup>2,3</sup> (10,24; 11,24)	3,80 <sup>1,2,3</sup> (3,80; 4,10)	1,78 <sup>2,3</sup> (1,71; 2,10)	4,30 <sup>1,2,3</sup> (4,20; 4,80)
Н; р для С-алеля		H=42,20; p<0,001	H=23,28; p<0,001	H=40,81; p<0,001	H=26,14; p<0,001
Н; р для А-алеля		H=34,86; p<0,001	H=23,67; p<0,001	H=33,92; p<0,001	H=27,81; p<0,001

Примітки: 1) # – рівень достовірності p<0,05 при порівнянні значень показників за наявності алелів С або А в межах однієї дослідної групи; 2) Н; р – критерій Краскела – Уолліса та рівень його достовірності.

3) <sup>1</sup> – рівень достовірності p<0,01 при порівнянні значень показників за наявності одного алеля в межах одного дослідного показника стосовно групи T2DM;

<sup>2</sup> – рівень достовірності p<0,01 при порівнянні значень показників за наявності одного алеля в межах одного дослідного показника стосовно групи T2DM+ожиріння;

<sup>3</sup> – рівень достовірності p<0,01 при порівнянні значень показників за наявності одного алеля в межах одного дослідного показника стосовно групи T2DM + ожиріння + CP.

НОМА-IR на 334,51 % та HbA<sub>1c</sub> – на 24,19 % стосовно даних у носіїв C/A-генотипу (табл. 5).

Під час аналізу впливу поліморфних генотипів C/C, C/A та A/A гена IRS1 (rs2943640) на показники вуглеводного обміну при коморбідному перебігу цукрового діабету 2 типу встановлено вірогідну різницю концентрації глюкози при порівнянні даних у носіїв генотипів C/A та A/A в пацієнтів із T2DM (табл. 6).

У межах генотипу C/A встановлено вірогідно вищі показники вуглеводного обміну в пацієнтів із T2DM + ожиріння стосовно контролю, зокрема рівень інсуліну був вищий у 4,50 рази відповідно, глюкози – в 1,95 раза, НОМА-IR – у 8,18 раза та HbA<sub>1c</sub> – в 1,67 раза (табл. 6).

Багато факторів ризику пов'язано з розвитком та прогресуванням T2DM, таких, як надмірна маса

**Таблиця 5.** Результати впливу поліморфізму гена IRS1 (rs2943640) на показники вуглеводного обміну

Показник	C/C-генотип	C/A-генотип	A/A-генотип	Критерій Краскела –Уолліса
Інсулін, мкОд/мл	79,23 (51,47; 81,32)	18,16 <sup>#</sup> (11,20; 45,18)	46,94 (20,54; 80,64)	H=21,11; p<0,001*
Глюкоза, ммоль/л	7,80 (7,26; 9,23)	6,03 (3,90; 7,60)	7,80 (6,28; 8,99)	H=5,79; p=0,055
НОМА-IR, од.	25,94 (21,11; 28,35)	5,97 <sup>#</sup> (1,82; 14,14)	18,76 (5,73; 27,96)	H=19,29; p<0,001*
HbA <sub>1c</sub> , %	7,70 (7,30; 10,00)	6,20 <sup>#</sup> (4,60; 7,30)	6,80 (6,50; 9,90)	H=11,66; p=0,003*

Примітки: 1) \* – статистично значущі результати;

2) # – рівень достовірності p<0,003 при порівнянні C/C- та C/A-генотипів.

**Таблиця 6.** Результати впливу поліморфізму гена IRS1 (rs2943640) на показники вуглеводного обміну при коморбідному перебігу цукрового діабету 2 типу

Група	Інсулін, мкОд/мл	Глюкоза, ммоль/л	НОМА-IR, од.	HbA <sub>1c</sub> , %	
Цукровий діабет 2 типу (перша)	у цілому по групі (n=9)	19,27 (18,16; 21,25)	7,12 (6,28; 7,60)	5,97 (5,73; 7,11)	6,80 (6,30; 7,50)
	C/C (n=0)	–	–	–	–
	C/A (n=6)	18,72 (17,69; 21,25)	7,60 (7,12; 8,30) <sup>4</sup>	6,54 (5,75; 7,18)	7,40 (6,30; 7,50)
	A/A (n=3)	20,54 (18,54; 25,47)	6,28 (6,20; 6,28)	5,73 (5,17; 7,02)	6,50 (6,30; 6,80) <sup>4</sup>
p	0,302	0,020*	0,197	0,302	
Цукровий діабет 2 типу + ожиріння (друга)	у цілому по групі (n=14)	48,69 (45,18; 51,23)	7,84 (7,25; 9,14)	16,63 (14,14; 19,99)	7,30 (6,60; 7,80)
	C/C (n=3)	49,64 (44,56; 51,47)	7,80 (7,26; 9,23)	16,02 (15,45; 21,11)	7,60 (7,30; 7,80)
	C/A (n=9)	48,66 (45,18; 49,32) <sup>4</sup>	7,40 (6,03; 8,68) <sup>4</sup>	14,56 (12,91; 18,77) <sup>4</sup>	7,20 (6,20; 8,30) <sup>4</sup>
	A/A (n=2)	49,80 (46,94; 52,65)	9,07 (8,99; 9,14)	20,07 (18,76; 21,39)	7,10 (6,60; 7,60)
p	0,656	0,469	0,351	0,688	
Цукровий діабет 2 типу + ожиріння + хронічний панкреатит (третя)	у цілому по групі (n=10)	80,84 (79,23; 81,80)	7,80 (7,31; 7,87)	27,71 (25,94; 28,36)	9,90 (7,70; 10,00)
	C/C (n=8)	80,45 (78,87; 81,86)	7,59 (6,66; 9,20)	27,11 (23,83; 31,77)	8,85 (6,85; 10,35)
	C/A (n=0)	–	–	–	–
	A/A (n=2)	81,22 (80,64; 81,80)	7,80 (7,80; 7,80)	28,16 (27,96; 28,36)	9,90 (9,90; 9,90)
p	0,602	1,000	0,433	1,000	
Контроль (четверта)	у цілому по групі (n=10)	10,82 (10,24; 11,24)	3,80 (3,80; 4,10)	1,78 (1,71; 2,10)	4,30 (4,20; 4,80)
	C/C (n=0)	–	–	–	–
	C/A (n=10)	10,82 (10,24; 11,24)	3,80 (3,80; 4,10)	1,78 (1,71; 2,10)	4,30 (4,20; 4,80)
	A/A (n=0)	–	–	–	–
p					

Примітки: 1) p – рівень достовірності при порівнянні C/C-, C/A-, A/A-генотипів у межах однієї дослідної групи;

2) \* – статистично значущі результати;

3) <sup>1, 2, 3, 4</sup> – рівень достовірності p<0,05 при порівнянні C/C-, C/A-, A/A-генотипів між різними дослідними групами (перша–четверта).

тіла, абдомінальний розподіл жиру, обтяжений генетичний анамнез, ХС-ЛПВЩ нижче 35 мг/дл, триацилгліцероли вище 250 мг/дл, артеріальна гіпертензія та інші [19]. Дослідники встановили високу поширеність при T2DM конкордантних станів, таких, як гіпертензія, ішемічна хвороба серця та хронічна хвороба нирок, а також дискордантних станів, таких, як хронічне обструктивне захворювання легень та депресія [20]. Вищу поширеність СР було зафіксовано у дослідженні T. Tirkes et al. серед популяції хворих на T2DM та ожиріння [21].

Аналізуючи літературні дані щодо порушень вуглеводного обміну при T2DM, одні дослідники встановили, що кожне збільшення HbA1c на 1% було пов'язане з 8% збільшенням ризику серцевої недостатності [22] та 1,24 рази збільшенням ризику смертності [23]. Проте інші дослідники припустили, що зниження HbA1c у хворих на цукровий діабет може призвести до підвищеного ризику розвитку ХСН [24]. У будь-якому випадку ми виявили найвищі значення HbA1c при поєднаному перебігу T2DM з ожирінням та СР, що посилює наше розуміння негативного впливу коморбідної патології на вуглеводний обмін.

Визначення поліморфізмів гена IRS1, пов'язаного із T2DM, стало знаковим досягненням у галузі генетики діабету. Субстратами рецепторів інсуліну (IRS) є цитоплазматичні рецептори, важливі для передачі сигналів інсуліну [25]. Вони також відіграють ключову роль у підтримці основних клітинних функцій, таких, як виживання, ріст і метаболізм. Після активації цих білків активується кілька сигнальних каскадів, що призводить до активації багатьох ефекторів [26]. Коли інсулін зв'язується зі своїм рецептором на клітинній поверхні, IRS1, зв'язувальний протеїн фосфорилується й активує фосфатидилінозитол 3-кіназу (PI3-кіназу). Це ініціює каскад внутрішньоклітинних сигналів, що призводить до різноманітних реакцій клітини. Однією з таких реакцій є активація рецептора GLUT (транспорту глюкози), що призводить до збільшення поглинання глюкози клітиною [27].

Результати наукових даних показують, що генетична варіація поблизу гена IRS1 асоціюється зі зменшенням ожиріння, зниженням експресії IRS1 та порушеннями метаболічного профілю, включаючи IR, дисліпідемію, ризик діабету та зниження рівня адипонектину [28]. X. O. Shu et al. показали асоціацію IRS1 (rs2943641) з T2DM, IR та гіперінсулінемією у трьох європейських популяціях [29]. Ре-

зультати дослідження A. S. Shalimova, проведене в українській популяції пацієнтів із коморбідною патологією – артеріальною гіпертензією і супутнім цукровим діабетом 2 типу, показали, що поліморфний маркер rs1801278 гена IRS1 асоціюється з розвитком цукрового діабету 2 типу, при цьому поліморфізм найбільше впливав на порушення показників ліпідного і вуглеводного спектрів [30]. Результати дослідження D. O. Minchenko et al. продемонстрували, що ожиріння впливає на експресію ряду генів, пов'язаних із контролем метаболізму глюкози та клітинним ростом, і що IR при ожирінні пов'язана зі зміною рівня експресії, у тому числі гена IRS1, що сприяє розвитку ожиріння та його ускладнень [31].

З іншого боку, J. L. Vassy et al. не виявили впливу загального генотипу, який включав 65 локусів генів, у тому числі ген IRS1 (rs2943640), на виникнення T2DM серед осіб з ІМТ понад 30 кг/м<sup>2</sup> порівняно з такими з ІМТ нижче 30 кг/м<sup>2</sup> [32].

Цікавим є той факт, що носії С/С-генотипу гена IRS1 (rs2943641) за даними Q. Qi et al. більш успішні у зниженні маси та поліпшенні резистентності до інсуліну, ніж особи без цього генотипу, за умови застосування високовуглеводневої та нежирної дієти [33]. Цей результат вказує на довготривалий вплив С/С-генотипу гена IRS1 (rs2943641) у поліпшенні інсулінорезистентності за умови вищевказаної дієтотерапії.

Потенційні механізми, що лежать в основі такого впливу, невідомі, але можуть бути пов'язані з резистентністю до інсуліну, індукованою ліпідами [34].

## ВИСНОВКИ

У носіїв С-алеля гена IRS1 (rs2943640) із поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу, ожирінням та хронічним панкреатитом виявляються найвищі показники інсуліну та HOMA-IR, які вірогідно більші від даних в осіб із цукровим діабетом 2 типу (відповідно на 329,75 і 65,13%) та у хворих із поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу й ожирінням (відповідно на 314,53 і 69,23%).

У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, незалежно від наявності/відсутності коморбідного ожиріння та хронічного панкреатиту носіїв С/С-генотипу гена IRS1 (rs2943640), найвищі показники вуглеводного обміну стосовно даних у носіїв С/А-генотипу.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Zheng Y. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications / Y. Zheng, S. H. Ley, F. B. Hu // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 14 (2). – P. 88–98.
2. Kaiser A. Global prevalence of type 2 diabetes over the next ten years (2018–2028) / A. Kaiser, N. Zhang, W. Der Pluijm // *Diabetes.* – 2018. – Vol. 67 (1). – P. 202-LB.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019. International Diabetes Federation [Internet]. [cited 2020 Aug 21]. – Access mode : <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>.
4. Blüher M. Diabetes and obesity. In: Bonora E., De Fronzo R. (eds) *Diabetes complications, comorbidities and related disorders* / M. Blüher, M. Stumvoll // *Endocrinology*. Springer, Cham. – 2018.
5. Studying of comorbid pathology at the 2 type S diabetes as the complication of the metabolic syndrome / S. P. Melikhova, V. I. Shevcova, A. A. Zujkova, Ju. A. Kotova // *The Russian Archives of Internal Medicine.* – 2018. – Vol. 8(5). – P. 366–371.
6. Effects of epigallocatechin gallate on total antioxidant capacity, biomarkers of systemic low-grade inflammation and metabolic risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus: the role of FTO-rs9939609 polymorphism / S. Hosseini, M. Alipour, M. Zakerkish [et al.] // *Archives of Medical Science.* – 2020.
7. Obesity and type 2 diabetes mellitus / S. A. Saboor Aftab, N. Reddy, E. Smith, T. M. Barber // *Intern. Med.* – 2014. – P. S6 002. DOI:10.4172/2165-8048.S6-002.
8. Chronic pancreatitis and diabetes mellitus / Y. K. Lin, P. C. Johnston, K. Arce, B. A/ Hatipoglu // *Current Treatment Options in Gastroenterology.* – Vol. 15. – Vol. 13 (3). – P. 319–331.
9. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients / P. D. Hardt, A. Hauenschild, J. Nalop [et al.] // *Pancreatology.* – 2003. – Vol. 3(5). – P. 395–402.
10. Zhuravleva L. V. Comorbidity of chronic pancreatitis and diabetes type 2: possible options of pharmacotherapy / L. V. Zhuravleva, Yu. A. Shekhovtsova // *Practical likar.* – 2016. – Vol. 5 (3). – P. 21–25.
11. Flannick J. Type 2 diabetes: genetic data sharing to advance complex disease research / J. Flannick, J. C. Florez // *Nature Reviews Genetics.* – 2016. – Vol. 17 (9). – P. 535.
12. The genetic architecture of type 2 diabetes / C. Fuchsberger, J. Flannick, T. M. Teslovich [et al.] // *Nature.* – 2016. – Vol. 536 (7614). – P. 41.
13. Impact of KCNQ1, CDKN2A/2B, CDKAL1, HHEX, MTNR1B, SLC30A8, TCF7L2, and UBE2E2 on risk of developing type 2 diabetes in Thai population / N. Plengvidhya, C. Chanprasert, N. Chongjaroen [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2018. – Vol.19. – P. 93.
14. Мусієнко В. А. Цукровий діабет 2 типу та захворювання щитоподібної залози: пошук спільних механізмів / В. А. Мусієнко, М. І. Марущак // *Вісник медичних і біологічних досліджень.* – 2020. – № 1. – С. 74–82.
15. IRS1 gene variants, dysglycaemic metabolic changes and type-2 diabetes risk / N. Yiannakouris, J. A. Cooper, S. Shah [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2012. – Vol. 22 (12). – P. 1024–1030.
16. IRS-1 genetic polymorphism (r.2963G>A) in type 2 diabetes mellitus patients associated with insulin resistance / A. A. Yousef, E. G. Behiry, W. MA Allah [et al.] // *Appl. Clin. Genet.* – 2018. – Vol.11. – P. 99–106.
17. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2019 abridged for primary care providers // *Clin. Diabetes.* – 2019. – Vol. 37 (1). – P. 11–34.
18. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines / D. L Conwell, L. S. Lee, D. Yadav // *Pancreas.* – 2014. – Vol. 43 (8). – P.1143–1162.
19. Association of Comorbid and Metabolic Factors with Optimal Control of Type 2 Diabetes Mellitus / S. Roy, A. Sherman, M. J. Monari- Sparks [et al.] // *N. Am. J. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 8 (1). – P. 31–39. DOI: 10.4103/1947-2714.175197. PMID: 27011945; PMCID: PMC4784181.
20. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort / M. Nowakowska, S. S. Zgheb, D. M. Ashcroft [et al.] // *BMC Med.* – 2019. – Vol. 17. – P. 145
21. Association of Pancreatic Steatosis With Chronic Pancreatitis, Obesity, and Type 2 Diabetes Mellitus / T. Temel, Y. J. Christie, L. Liang [et al.] // *Pancreas.* – 2019. – Vol. 48 (3). – P. 420–426.
22. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes / C. Iribarren, A. J. Karter, A. S. Go [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103 (22). – P. 2668–2673.
23. Jabir M. Glycaemic control & heart failure development in the diabetic patient / M. Jabir, C. Lang // *SUMJ.* – 2012. – Vol. 1. – P. 63–75.
24. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors / G. A. Nichols, T. A. Hillier, J. R. Erbey, J. B. Brown // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24 (9). – P. 1614–1619.
25. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes / Q. Yang, T. E. Graham, N. Mody, F. Preitner // *Nature.* – 2005. – Vol. 436 (7049). – P. 356. DOI: 10.1038/nature03711. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Muoio D. M. 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. – Vol. 9 (3). – P. 193–205. DOI: 10.1038/nrm2327. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. 5'-AMP-activated protein kinase phosphorylates IRS-1 on Ser-789 in mouse C2C12 myotubes in response to 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside / S. N. Jakobsen, D. G. Hardie, N. Morrice, H. E. Tornqvist // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276 (50). – P. 46912–46916. DOI: 10.1074/jbc.C100483200.
28. Kilpelainen T. O. Genetic variation near IRS1 associates with reduced adiposity and an impaired metabolic profile / T. O. Kilpelainen, M. C. Zillikens, A. Stancakova // *Nat. Genet.* – 2011. – Vol. 43 (8). – P. 753–760.
29. Identification of new genetic risk variants for type 2 diabetes / X. O. Shu, J. Long, Q. Cai [et al.] // *PLoS Genet.* – 2010. – Vol. 6 (9). – P. e1001127.
30. 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.

31. The expression of CCN2, IQSEC, RSPO1, DNAJC15, RIPK2, IL13RA2, IRS1, and IRS2 genes in blood of obese boys with insulin resistance / D. O. Minchenko, V. V. Davydov, O. A. Budreiko [et al.] // *Фізіол. журн.* - 2015. - Vol. 61(1). - P. 10-18.

32. Type 2 diabetes prediction at the limit of common variant detection / J. L. Vassy, M. F. Hivert, B. Porneala [et al.] // *Diabetes*. - 2014. - Vol. 63. - P. 2172-2182.

## REFERENCES

1. Zheng Y, Ley SH, Frank BH. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;14(2): 88-98.

2. Kaiser A, Zhang N, Der Pluijm WV. Global prevalence of type 2 diabetes over the next ten years (2018-2028). *Diabetes*. 2018;67(1): 202-LB.

3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019. International Diabetes Federation [Internet]. [cited 2020 Aug 21]. Available from: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>.

4. Blüher M, Stumvoll M. Diabetes and Obesity. In: Bonora E., De Fronzo R. (eds) *Diabetes Complications, Comorbidities and Related Disorders*. Endocrinology. Springer, Cham. 2018.

5. Melikhova SP, Shevcova VI, Zujkova AA, Kotova JuA. [Studying of comorbid pathology at the 2 type s diabetes as the complication of the metabolic syndrome]. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(5): 366-71. Russian.

6. Hosseini S, Alipour M, Zakerkish M, Cheraghian B, Ghandil P. Effects of epigallocatechin gallate on total antioxidant capacity, biomarkers of systemic low-grade inflammation and metabolic risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus: the role of FTO-rs9939609 polymorphism. *Archives of Medical Science*. 2020.

7. Saboor Aftab SA, Reddy N, Smith E, Barber TM. Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Intern Med*. 2014;S6: 002. DOI:10.4172/2165-8048.S6-002.

8. Lin YK, Johnston PC, Arce K, Hatipoglu BA. Chronic pancreatitis and diabetes mellitus. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2015;13(3): 319-31.

9. Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, Marzeion AM, Jaeger C, Teichmann J, et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatology*. 2003;3(5): 395-402. Available from: <https://doi.org/10.1159/000073655>.

10. Zhuravleva LV, Shekhovtsova YuA. Comorbidity of chronic pancreatitis and diabetes type 2: possible options of pharmacotherapy. *Practical likar*. 2016;5(3): 21-5.

11. Flannick J, Florez JC. Type 2 diabetes: genetic data sharing to advance complex disease research. *Nature Reviews Genetics*. 2016;17(9): 535.

12. Fuchsberger C, Flannick J, Teslovich TM, Mahajan A, Agarwala V, Gaulton KJ et al. The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature*. 2016; 536(7614): 41.

13. Plengvidhya N, Chanprasert C, Chongjaroen N, Yenchitsomanus Pt, Homsanit M, Tangjittipokin W. Impact of KCNQ1, CDKN2A/2B, CDKAL1, HHEX, MTNR1B, SLC30A8, TCF7L2, and UBE2E2 on risk of developing type 2 diabetes in Thai population. *BMC Med Genet*. 2018;19: 93.

14. Musiienko VA, Marushchak MI. [Type 2 diabetes

33. Insulin receptor substrate 1 gene variation modifies insulin resistance response to weight-loss diets in a 2-year randomized trial: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies (POUNDS LOST) trial / Q. Qi, G. A. Bray, S. R. Smith [et al.] // *Circulation*. - 2011. - Vol. 124 (5). - P. 563-571.

34. Samuel V. T. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism / V. T. Samuel, K. F. Petersen, G. I. Shulman // *The Lancet*. - 2010. - Vol. 375. - P. 2267-2277.

and thyroid disease: Finding common mechanisms]. *Visn med i biol dosl*. 2020;1: 74-82. Ukrainian.

15. Yiannakourisa N, Cooper JA, Shah S, Drenos F, Ireland HA, W. Stephens JW et al. IRS1 gene variants, dysglycaemic metabolic changes and type-2 diabetes risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(12): 1024-30.

16. Yousef AA, Behiry EG, Allah WMA, Hussien AM, Abdelmoneam AA, Imam MH, et al. IRS-1 genetic polymorphism (r.2963G>A) in type 2 diabetes mellitus patients associated with insulin resistance. *Appl Clin Genet*. 2018;11: 99-106.

17. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2019 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes*. 2019;37(1): 11-34.

18. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, Longnecker DS, Miller FH, Morteale KJ et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas*. 2014; 43(8): 1143-62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2011.05.009>

19. Roy S, Sherman A, Monari-Sparks MJ, Schweiker O, Jain N, Sims E et al. Association of Comorbid and Metabolic Factors with Optimal Control of Type 2 Diabetes Mellitus. *N Am J Med Sci*. 2016;8(1): 31-9. DOI: 10.4103/1947-2714.175197. PMID: 27011945; PMCID: PMC4784181.

20. Nowakowska M, Zghebi SS, Ashcroft DM The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. *BMC Med*. 2019; 17:145. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1373-y>.

21. Tirkes T, Jeon CY, Li L, Joon AY, Seltman TA, Meghana Sankar M et al. Association of pancreatic steatosis with chronic pancreatitis, obesity, and type 2 diabetes. *Pancreas*. 2019;48(3): 420-6. 10.1097/MPA.0000000000001252

22. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*. 2001;103(22): 2668-73. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.22.2668>

23. Jabir M, Lang C. Glycaemic control & heart failure development in the diabetic patient. *SUMJ*. 2012;1: 63-75.

24. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*. 2001;24(9): 1614-9.

25. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*. 2005;436(7049): 356. DOI: 10.1038/nature03711. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

26. Muoio DM, Newgard CB. Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and  $\beta$ -cell failure in type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(3): 193-205. DOI: 10.1038/nrm2327. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

27. Jakobsen SN, Hardie DG, Morrice N, Tornqvist HE. 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.* 2001;276(50): 46912-6. DOI: 10.1074/jbc.C100483200.

28. Kilpelainen TO, Zillikens MC, Stancakova A, Finucane FM, Ried JS, Langenberg C et al. Genetic variation near IRS1 associates with reduced adiposity and an impaired metabolic profile. *Nat Genet.* 2011;43(8): 753-60.

29. Shu XO, Long J, Cai Q, Qi L, Xiang YB, Cho YS et al. Identification of new genetic risk variants for type 2 diabetes. *PLoS Genet.* 2010;6(9):e1001127. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001127>.

30. Shalimova AS. Association of IRS>1 gene polymorphism with violations of blood lipid spectrum in

patients with essential hypertension and concomitant type 2 diabetes. *FAMILY MEDICINE.* 2015;3(59): 102-4.

31. Minchenko DO, Davydov VV, Budreiko OA, Moliavko OS, Kulieshova DK, Tiazhka OV et al. The expression of CCN2, IQSEC, RSP01, DNAJC15, RIPK2, IL13RA2, IRS1, and IRS2 genes in blood of obese boys with insulin resistance. *Physiology Journal.* 2015;1(61): 10-8.

32. Vassy JL, Hivert MF, Porneala B, Dauriz M, Jose C, Florez JC et al. Polygenic type 2 diabetes prediction at the limit of common variant detection. *Diabetes.* 2014;63: 2172-82. DOI: 10.2337/db13-1663.

33. Qi Q, Bray GA, Smith SR, HuFB, Sacks FM, Qi L. Insulin receptor substrate 1 gene variation modifies insulin resistance response to weight-loss diets in a 2-year randomized trial: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies (POUNDS LOST) trial. *Circulation.* 2011;124(5): 563-71.

34. Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet.* 2010;375: 2267-77.

Отримано 02.02.21