

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *SLC30A8* И *MC4R* С ПРОГНОЗОМ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА



© Е.С. Мельникова^{1*}, С.В. Мустафина¹, О.Д. Рымар¹, А.А. Иванова¹, Л.В. Щербакова¹, М. Бобак², С.К. Малютина¹, М.И. Воевода¹, В.Н. Максимов¹

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения РАН, Новосибирск

²Университетский колледж Лондона, Лондон, Великобритания

ОБОСНОВАНИЕ. Распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) достигла масштабов эпидемии — более 400 млн человек во всем мире. Ожидается, что заболеваемость СД2 будет продолжать расти и, согласно прогнозам, к 2050 г. затронет почти каждого третьего человека. Эти тревожные прогнозы указывают на острую необходимость разработки и внедрения новых стратегий профилактики и лечения для борьбы с ростом распространенности СД2.

ЦЕЛЬ. Изучить возможность использования в популяции г. Новосибирска в качестве маркеров прогноза развития СД2 полиморфизмов гена *SLC30A8*, кодирующего трансмембранный белок-транспортер ионов цинка типа 8 и гена рецептора меланокортина-4 (*MC4R*).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. На основе проспективного наблюдения репрезентативной популяционной выборки жителей Новосибирска (The HAPIEE Project) сформированы 2 группы по принципу «случай–контроль» (случай — лица, у которых за 10 лет наблюдения выявлен СД2, и контроль — лица, у которых за 10-летний период не развились нарушения углеводного обмена). Группа СД2 — (n=443, средний возраст 56,2±6,7 года, мужчины — 29,6%, группа контроля — n=532, средний возраст 56,1±7,1 года, мужчины — 32,7%. ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестриционных фрагментов. Статистическая обработка проведена с использованием программного пакета SPSS 16.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Гомозиготный генотип ТТ rs13266634 гена *SLC30A8* является генотипом риска развития СД2 у женщин всех возрастных групп (относительный риск — ОР 1,51; 95% доверительный интервал — ДИ 1,11–2,05, p=0,008). Генотип СС rs13266634 гена *SLC30A8* ассоциирован с протективным эффектом в отношении СД2 (ОР 0,57; 95% ДИ 0,35–0,92; p=0,026). Не обнаружено значимого влияния rs17782313 гена *MC4R* на риск развития СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полиморфизм rs13266634 гена *SLC30A8* подтвердил свою ассоциацию с прогнозом развития СД2, что указывает на возможность его рассмотрения в качестве кандидата на внесение в рискметр СД2. Ассоциация с прогнозом развития СД2 полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* не обнаружена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2-го типа; однонуклеотидный полиморфизм; rs13266634; *SLC30A8*; rs17782313; *MC4R*; прогноз; рискметр

ASSOCIATION OF POLYMORPHISMS OF GENES *SLC30A8* AND *MC4R* WITH THE PROGNOSIS OF THE DEVELOPMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Elizaveta S. Mel'nikova¹, Svetlana V. Mustafina¹, Oksana D. Rymar¹, Anastasia A. Ivanova¹, Liliya V. Shcherbakova¹, Martin Bobak², Sof'a K. Maljutina¹, Mihail I. Voevoda¹, Vladimir N. Maksimov¹

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

²University College London, London, United Kingdom

BACKGROUND: The prevalence of Type 2 diabetes mellitus (T2DM) has reached epidemic proportions and it is estimated to affect over 400 million people worldwide. Moreover, the incidence of diabetes is expected to continue to rise and it is projected to affect nearly one of the three individuals by the year 2050. These alarming projections suggest that there is an urgent need for the development and implementation of novel prevention and treatment strategies to combat the rise in T2DM.

AIM: To study the possibility of using polymorphisms of genes *SLC30A8* and *MC4R* as markers for predicting the development of T2D in the population of Novosibirsk.

MATERIALS AND METHODS: On the basis of prospective follow-up of a representative population sample of residents of Novosibirsk (The HAPIEE Project), 2 groups were formed according to the “case-control” principle (case — people who had diabetes mellitus 2 over 10 years of follow-up, and control — people who did not developed disorders of carbohydrate metabolism). T2D group (n = 443, mean age 56.2 ± 6.7 years, men — 29.6%, women — 70.4%), control group (n = 532, mean age 56.1 ± 7.1 years, men — 32.7%, women — 67.3%). DNA was isolated by phenol-chloroform extraction. Genotyping was performed by the method of polymerase chain reaction with subsequent analysis of restriction fragment length polymorphism, polymerase chain reaction in real time. Statistical processing was carried out using the SPSS 16.0 software package.



RESULTS: Genotype TT rs13266634 of the *SLC30A8* gene was associated with the risk of developing T2D (relative risk — RR 1.51, 95% confidence interval — CI 1.11–2.05, $p=0.008$). The CC genotype rs13266634 of the *SLC30A8* gene was associated with a protective effect against T2D (RR 0.57, 95% CI 0.35–0.92, $p=0.026$). No significant effect of rs17782313 of the *MC4R* gene on the risk of developing T2D was found.

CONCLUSION: The rs13266634 polymorphism of the *SLC30A8* gene confirmed its association with the prognosis of the development of T2D, which indicates the possibility of considering it as a candidate for inclusion in a diabetes risk score. The association between polymorphisms rs17782313 of the *MC4R* gene and the prognosis of the development of T2D was not found.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; single nucleotide polymorphism; rs13266634; *SLC30A8*; rs17782313; *MC4R*; prognosis; risk meter

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является социально значимым заболеванием, распространенность которого неуклонно растет в течение последних лет. По данным Международной федерации диабета (IDF Diabetes Atlas 10th Edition), в настоящее время в мире среди взрослых в возрасте 20–79 лет зарегистрировано около 537 млн случаев диабета, и к 2045 г. эта цифра, вероятно, увеличится до 783 млн. Это заболевание является причиной высокой смертности из-за таких осложнений, как почечная недостаточность, ампутации, сердечно-сосудистые заболевания и цереброваскулярные нарушения [1]. По данным анализа базы данных Федерального регистра СД, включающей 84 региона Российской Федерации (РФ), общая численность пациентов с диабетом в Российской Федерации, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2021 составила 4 799 552 (3,23% населения РФ), из них СД2 — 92,5% (4,43 млн) [2].

Сложная этиология СД2 включает факторы, влияющие на риск и развитие заболевания, такие как этническая принадлежность, плохое питание, малоподвижный образ жизни, ожирение, дислипидемия и семейный анамнез [3]. Что касается генетики, то крупные международные исследования показали связь этого заболевания с многочисленными аллельными вариантами почти 80 генов-кандидатов [4]. Большинство полиморфизмов, локализованных в этих генах, влияет на секрецию инсулина, хотя точные молекулярные механизмы остаются в значительной степени неизвестными [5].

По результатам отечественного исследования NATION, среди взрослого населения России 20–79 лет у 19,3% наблюдался предиабет, у 5,4% населения отмечено наличие СД2, у 54% пациентов заболевание ранее не было диагностировано [6]. Поэтому существует необходимость разработки альтернативного подхода к скринингу для более ранней диагностики СД2. В настоящее время для прогнозирования СД2 используются различные рискометры, основанные на анкетировании, определении биохимических показателей или генетических маркерах, которые более удобны и информативны, чем обычный скрининговый тест на уровень глюкозы в крови. Применение шкал риска с последующими профилактическими мероприятиями может отсрочить начало СД2 у людей с нарушениями толерантности к глюкозе. По данным литературы, насчитывается около 10 видов шкал и ведутся дальнейшие исследования по их разработке или адаптации к различным популяциям [7].

Анкета FINDRISK (Finnish Diabetes Risk Score, Финляндия) — наиболее часто используемая шкала риска, не требующая инвазивных манипуляций и основанная

на 7 параметрах, которые в совокупности хорошо прогнозируют риск развития диабета на 10-летний период [8]. Исходная модель FINDRISK требует информации о возрасте, индексе массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), приеме гипотензивных препаратов, анамнезе повышенного уровня глюкозы в крови, физической активности и ежедневном употреблении фруктов, ягод и овощей. Включение в шкалу некоторых биохимических показателей (уровни триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), аланинаминотрансферазы, адипонектина) и 20 генетических маркеров риска СД2 у мужчин Финляндии не улучшило модель [9].

Еще один неинвазивный рискметр, оценивающий риск развития СД2 на протяжении 10 лет, — QDScore (ClinRisk, Великобритания) основан на данных, доступных врачу общей практики (этническая принадлежность, возраст, пол, ИМТ, статус курения, семейный анамнез диабета, индекс депривации Таунсенда, гипертензия в анамнезе, сердечно-сосудистые заболевания и текущее лечение кортикостероидами) [10]. Исследования показали, что неинвазивные рискометры более рентабельны в качестве 1-го этапа скрининга, чем анализ крови, а также более чувствительны и специфичны в определении прогноза СД2 [11].

В большинстве стран 10-летние шкалы риска СД2 созданы на основе эпидемиологических исследований и базируются на специфических факторах риска СД2. Для построения модели шкалы риска СД2 С.В. Мустафина использовала пороговые значения, рассчитанные для населения Сибири, что позволило учесть региональные особенности исследуемой когорты. Шкала включила 7 показателей: ИМТ (25–30 и >30 кг/м²), наличие артериальной гипертензии (АГ) в анамнезе, артериальное давление (АД) >140/90 мм рт. ст., ГН (гипергликемия натощак ≥5,6 ммоль/л), гипертриглицеридемии, гипохолестеринемии ЛПВП, наследственный анамнез по СД2. Для валидизированной шкалы риска FINDRISK характерно хорошее качество модели, но не все факторы риска, используемые в шкале, применимы для лиц с вновь возникшим СД2, а частота вновь возникшего диабета в группе очень высокого риска (5-я группа) отмечена ниже прогнозируемой в Финляндии: 22,6% против 50%. Таким образом, вопрос поиска факторов риска с выраженным вкладом в развитие СД2 в сибирской популяции остается открытым [12]. В 2021 г. впервые в России, в рамках когортного исследования, С.В. Мустафина и соавт. провели оценку факторов риска СД2 у мужчин и женщин с помощью многомерных моделей риска развития СД2, что позволило выявить существенные факторы риска и прямые превентивные меры по их устранению [13].

В 2020 г. московскими учеными впервые в России был разработан способ экспресс-оценки риска наличия СД2 или предиабета. Наиболее значимыми факторами риска СД2 в российской популяции явились возраст, ИМТ, окружность талии, соотношение окружности талии и бедер, наследственная отягощенность по СД2 и АГ [14].

Большое количество генетических полиморфизмов было исследовано на предмет вовлечения в патогенез СД2, и некоторые из них улучшили прогноз в составе шкал риска в этих исследованиях. Поскольку точность прогноза зависит от многих факторов, таких как количество вовлеченных генов, частота аллелей риска и риски, коррелирующие с генотипами, необходимо выявление дополнительных полиморфизмов генов с достаточной статистической мощностью для успешной ризкометрии [15].

На основе данных Европейского проспективного исследования рака и питания (EPIC-Potsdam — European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition — Potsdam Study) в немецком Институте питания человека разработана шкала риска диабета (Diabetes Risk Score). Включение генетических маркеров риска СД2 в данную модель не улучшило точность прогноза. Тем не менее предполагается, что для людей с уже выраженными факторами риска, такими как пожилой возраст, ожирение и отягощенный семейный анамнез, включение однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в ризкометр будет прогностически значимым [16].

В Японии при проспективном исследовании на базе Центра общественного здравоохранения 4 из 11 связанных с СД2 ОНП улучшили точность прогноза фенотипической шкалы риска СД2, включающей возраст, пол и ИМТ, однако при включении в модель биохимических признаков утратили свою значимость [17].

В швейцарской популяции включение 17 ОНП, ассоциированных с СД2, в шкалу риска, учитывающую возраст, ИМТ, семейный анамнез диабета и такие биохимические показатели, как уровни ТГ и ЛПВП, не улучшило точность прогноза [18].

Незначительное улучшение точности прогноза при включении в ризкометр показали 18 ОНП в Фремингемском исследовании (Framingham Offspring Study), учитывающем возраст, пол, семейный анамнез, ИМТ, систолическое АД, уровни глюкозы натощак, ТГ и ЛПВП [19].

Аналогичные данные получены для шведского и финского населения при включении в шкалу риска СД2 16 ОНП генов *TCF7L2*, *PPARG*, *FTO*, *KCNJ11*, *NOTCH2*, *WFS1*, *CDKAL1*, *IGF2BP2*, *SLC30A8*, *JAZF1* и *HHEX* [20].

Генетические полиморфизмы, наряду с клиническими факторами риска, имеют важное прогностическое значение, а их комплексное использование может решить проблему более точной оценки риска развития заболевания. Актуален поиск новых, проверенных на конкретных популяциях молекулярно-генетических маркеров повышенного риска развития СД2 с их последующим включением в ризкометры. Более точное прогнозирование диабета позволит применять профилактические мероприятия и лечение более персонализированно, эффективно и экономично. Эта задача актуальна не только для диабета, а в равной степени и для других заболеваний, в отношении которых в настоящее время выявлены гены предрасположенности в результате полногеномных исследований [21].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить возможность использования в качестве маркеров прогноза развития СД2 ОНП rs13266634 гена *SLC30A8*, кодирующего трансмембранный белок-транспортер ионов цинка типа 8 и гена рецептора меланокортина-4 (*MC4R*) и оценить целесообразность их включения в модель ризкометра по данному заболеванию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исходная популяционная выборка жителей 45–69 лет двух административных районов г. Новосибирска, типичных как для Новосибирска, так и для других крупных промышленных городов Сибири, сформирована в рамках международного проекта HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) в 2003–2005 гг. [22]. В течение 10 лет сотрудниками НИИ терапии СО РАМН (с 2017 г. «НИИТГПМ-филиал ИЦиГ СО РАН») в наблюдаемой когорте проводился сбор данных о новых случаях СД2.

Изучаемые популяции, дизайн исследования

Общий объем выборки из генеральной совокупности определен протоколом проекта HAPIEE. С 2003 по 2005 гг. проведено обследование 9360 мужчин и женщин 45–69 лет. Отклик составил 61% [22]. СД2 устанавливали на основании информации, полученной от участников исследования, указавших на наличие у них СД2, а также лиц без истории СД2, у которых впервые определен уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) $\geq 7,0$ ммоль/л (эпидемиологические критерии ВОЗ, 1999 г., ADA 1998 г.) [23]. Из настоящего анализа были исключены лица с установленным СД2 на базовом скрининге.

В программу обследования исходной репрезентативной выборки мужчин и женщин, сформированной в 2003–2005 гг., включены: регистрация социально-демографических данных, клиническое обследование, стандартный опросник по курению, антропометрия, измерение АД, исследование биохимических показателей сыворотки крови.

Дизайн исследования

Одноцентровое наблюдательное когортное проспективное исследование. Сформированы 2 группы по принципу «случай–контроль». Группа «случай» — лица, у которых за 10 лет наблюдения выявлен новый случай СД2 на основе двух источников информации: при проведении повторного скрининга той же выборки в 2007–2008 гг. и на основе данных Новосибирского городского регистра СД2. «Контроль» — лица, сопоставимые по полу и возрасту, у которых за 10-летний период не развились нарушения углеводного обмена. В обеих группах на базовом скрининге проводились анализ данных структурированных опросников проекта HAPIEE, антропометрическое обследование, забор биологического материала для биохимических и молекулярно-генетических анализов.

При проведении мультивариантного логистического регрессионного анализа использовалась модель шкалы риска развития СД2, предложенная С.В. Мустафиной и соавт. У мужчин в конечный вариант модели риска СД2 в качестве независимых факторов риска вошли:

глюкоза (Cut-off) $\geq 6,0$ ммоль/л, ИМТ (Cut-off) ≥ 27 кг/м², ЛПВП (Cut-off) $\geq 0,9$ ммоль/л, ТГ (Cut-off) $\geq 1,4$ ммоль/л, АД $\geq 150/90$ мм рт.ст. У женщин в окончательную модель риска развития СД2 вошли предикторы, отличные от выявленных у мужчин: ОТ (Cut-off) ≥ 95 см, глюкоза (Cut-off) $\geq 5,7$ ммоль/л, ТГ (Cut-off) $\geq 1,5$ ммоль/л, АД $\geq 135/90$ мм рт.ст., ИМТ (Cut-off) ≥ 32 кг/м² [13].

Методы

Выделение ДНК из крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. Выбор генов-кандидатов определялся известными данными о связи их полиморфизмов с СД2. Также при выборе генов-кандидатов учитывались возможные механизмы их реализации в патогенезе СД2. Детекцию полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* и полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестриционных фрагментов.

Для генотипирования rs13266634 гена *SLC30A8* использовали праймеры: 5'-GTCAGAGCAGTCGCCCAT-3'(F) и 5'-CCTGGTCAACTGGAGATTCCA-3'. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 33 цикла, включающих денатурацию 95°C 30 с, отжиг праймеров 56°C 30 с и элонгацию 72°C 30 с. Рестрикцию проводили с 5 ед. рестриктазы *MspI* («СибЭнзим», Новосибирск) с сайтом распознавания C↑CGG GGC↓C при 37°C в течение 16 ч. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом электрофореза в 4% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием. Размер продукта амплификации составлял 171 п.н. После проведения рестрикции при генотипе ТТ детектировался продукт 101 п.н., 70 п.н., при генотипе СС — продукт 171 п.н., при гетерозиготном генотипе СТ — продукты 171 п.н., 101 п.н. и 70 п.н.

Для генотипирования rs17782313 гена *MC4R* использовали модифицированную методику S. Abbas и соавт. (2015 г.) [12], праймеры: 5'-AAGCAGGAGAGATTGTATCT-3'(F) и 5'-GCTGAGACAGGTTTCATAAAA-3'(R). Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 35 циклов, включающих денатурацию 95°C 30 с, отжиг праймеров 60°C 30 с, элонгацию 72°C 30 с. Рестрикцию проводили с 5 ед. рестриктазы *Taq I* («СибЭнзим», Новосибирск) при 37°C в течение 16 ч. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом электрофореза в 4% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием. Размер продукта амплификации составлял 208 п.н. После проведения рестрикции

при генотипе ТТ детектировался продукт 208 п.н., при генотипе СС — продукт 187 п.н., при гетерозиготном генотипе ТС — 208 п.н. и 187 п.н.

Статистический анализ

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистических программ SPSS 16.0. Оценку соответствия частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга проводили с использованием критерия χ^2 . Достоверность различий частот генотипов между группой СД2 и контрольной группой рассчитывали с использованием критерия χ^2 по Пирсону и точного двустороннего критерия Фишера с поправкой Йейтса на непрерывность. В качестве уровня значимости использовали $p < 0,05$. Для составления статистических моделей оценки риска применялась бинарная логистическая регрессия с функцией последовательного включения признаков. Выполнен анализ частот генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов генов (*SLC30A8* и *MC4R*) в группе СД2 и группе контроля. Дополнительно эти частоты оценивались отдельно у мужчин и женщин в возрасте до 55 лет и 55 лет и старше. Также проведен мультивариантный логистический регрессионный анализ с включением исследуемых полиморфизмов генов и факторов риска (в виде непрерывных переменных) из модели, предложенной С.В. Мустафиной и соавт., отдельно для мужчин и женщин [13].

Этическая экспертиза

Проект НАPIEE одобрен этическим комитетом НИИ терапии СО РАМН (протокол №1, от 14.03.2001). Все обследованные давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группа СД2 составила 443 человека (29,6% мужчин и 70,4% женщин), средний возраст на момент первого скрининга $56,2 \pm 6,7$ года, с подтвержденным диагнозом нового случая СД2. В качестве контроля отобраны 532 человека (32,7% мужчин и 67,3% женщин) с отсутствием диабета, средний возраст $56,1 \pm 7,1$ года.

Наблюдаемые частоты генотипов ОНП rs13266634 гена *SLC30A8* и rs17782313 гена *MC4R* в контрольной группе соответствуют ожидаемым частотам согласно равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2=0,52$ и $\chi^2=1,30$ соответственно; табл. 1).

Таблица 1. Частоты генотипов изучаемых полиморфизмов в группах с сахарным диабетом 2 типа и без него

Ген	Генотип	Группа СД2		Контрольная группа	
		n	%	n	%
<i>SLC30A8</i>	СС	27	6,1	54	10,2
	СТ	191	43,2	242	45,6
	ТТ	224	50,7	235	44,2
<i>MC4R</i>	ТТ	273	62,0	336	64,7
	ТС	153	34,8	158	30,5
	СС	14	3,2	25	4,8

Примечание: n — число индивидов

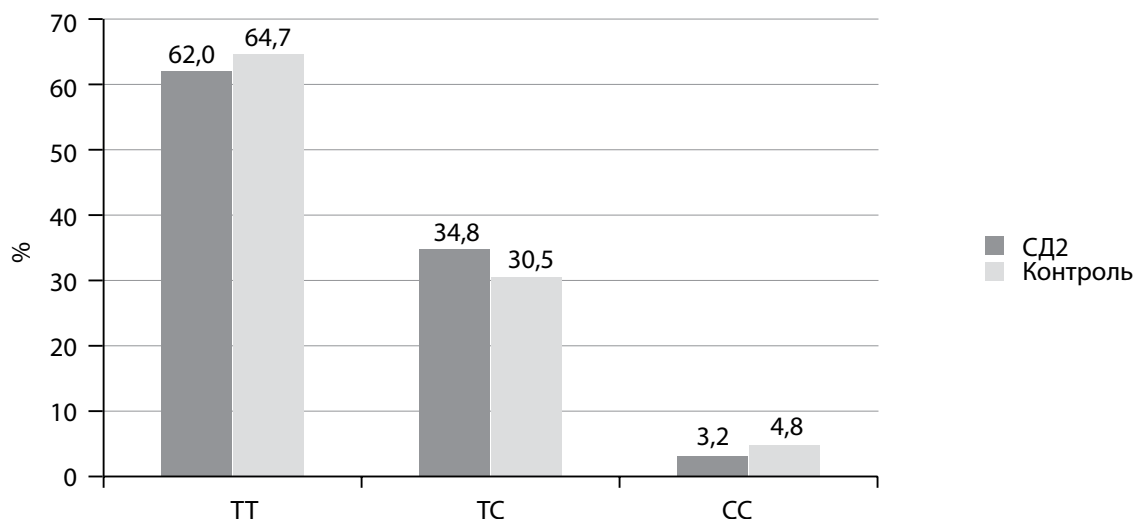


Рисунок 1. Сравнение частот генотипов полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* в группе сахарного диабета 2 типа и в контрольной группе.

По частотам генотипов и аллелей полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* не выявлено статистически значимых различий между группами, в том числе и при разделении по полу и возрасту ($p > 0,05$); рис. 1.

Были построены многофакторные дисперсионные модели, где полиморфизм rs17782313 гена *MC4R* являлся детерминированной факторной переменной, возраст — ковариатой, а в качестве зависимых переменных были последовательно тестированы ИМТ, общий холестерин сыворотки крови, альфа-холестерин, холестерин ЛПНП, ТГ и индекс атерогенности (ИА), значения которых взяты из базы данных НАРПЕЕ на момент первого скрининга. Проверка гипотезы об однородности дисперсий была проведена с помощью критерия равенства дисперсий (Levene's test). По результатам анализа статистически значимыми оказались ИМТ ($p < 0,006$), ИА ($p = 0,023$) и ТГ ($p = 0,001$). ИМТ, ИА, ТГ с учетом возраста оказались достоверно ниже у носителей генотипа ТТ полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* по сравнению с носителями аллеля С.

При сравнении группы СД2 и контрольной группы по частотам генотипов полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* были найдены статистически значимые различия ($p = 0,027$); рис. 2.

В результате данной работы не было обнаружено значимых различий доли гомозигот ТТ и гетерозигот СТ в группе СД2 по сравнению с контрольной группой ($p = 0,053$ и $p = 0,476$ соответственно). Было найдено значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2 (отношение шансов (ОШ) 0,575; 95% доверительный интервал (95% ДИ) 0,36–0,93; $p < 0,026$). Таким образом, можно предположить, что гомозиготный генотип СС полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* является условно протективным в отношении СД2.

При сравнении групп, разделенных по полу, по частотам генотипов полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8*, статистически значимые различия были найдены только у женщин. Риск развития СД2 в 1,5 раза выше у женщин — носителей генотипа ТТ (ОШ 1,51; 95% ДИ 1,11–2,05;

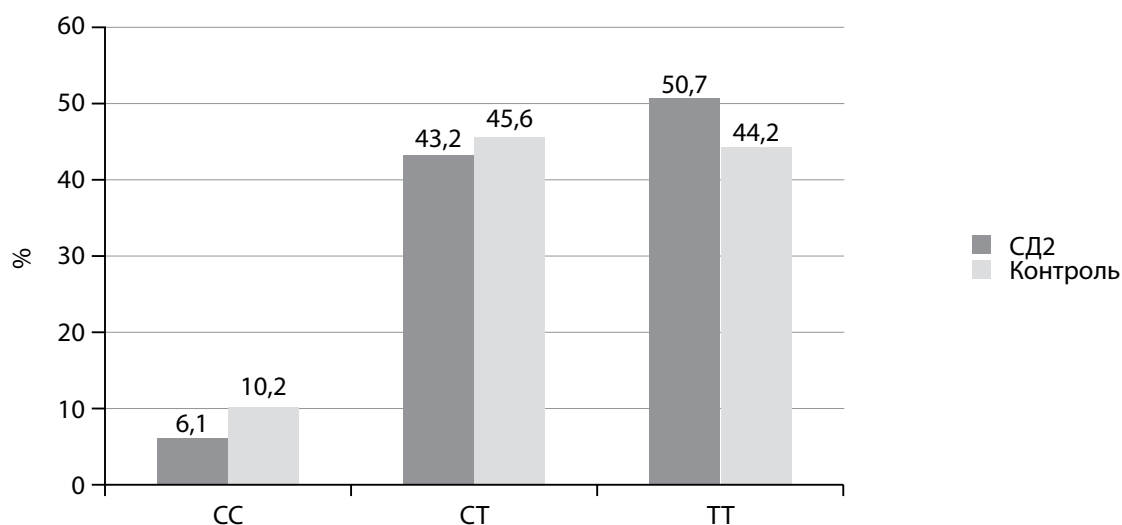


Рисунок 2. Сравнение частот генотипов полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* в группе сахарного диабета 2 типа и в контрольной группе.

$p=0,008$) по сравнению с носителями двух других генотипов (табл. 2, рис. 3).

При сравнении групп СД2 и контрольной по частотам генотипов полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8*, разделенных по возрасту, не было найдено статистически значимых различий ($p>0,05$ в обеих группах). Однако при разделении групп по полу и возрасту были найдены статистически значимые различия у женщин 55 лет и старше ($p=0,032$); табл. 3, рис. 4.

В результате данной работы не было обнаружено значимых различий доли гомозигот ТТ и гетерозигот СТ полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* в группе СД2 по сравнению с контрольной группой у женщин 55 лет и старше ($p=0,055$ и $p=0,455$ соответственно). Было найдено значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2 женщин 55 лет и старше (ОШ 0,4; 95% ДИ 0,17–0,93; $p=0,033$).

Таким образом, можно сказать, что для женщин 55 лет и старше гомозиготный генотип СС является условно протективным в отношении СД2, а относительно геноти-

па ТТ различия хоть и статистически незначимы, но близки к пороговым.

При проведении мультивариантного логистического регрессионного анализа, включающего генотипы полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* в модель шкалы риска развития СД2, предложенной С.В. Мустафиной и соавт., использовались пороговые значения факторов риска [13]. При включении в модель полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* при мультивариантном логистическом регрессионном анализе сохранили свое прогностическое значение у мужчин ИМТ ($p<0,001$), у женщин — концентрация глюкозы в крови ($p<0,001$), ИМТ ($p=0,014$), ОТ ($p<0,001$), АГ ($p=0,001$), генотип СС сохранил свою прогностическую значимость у женщин ($p=0,029$). При аналогичном анализе с включением в рискметр rs17782313 гена *MC4R* сохранили свое прогностическое значение ИМТ ($p<0,001$) у мужчин, у женщин — концентрация глюкозы в крови ($p<0,001$), ИМТ ($p=0,013$), ОТ ($p<0,001$) и АГ ($p=0,043$); табл. 4.

Таблица 2. Частоты генотипов полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* в группе сахарного диабета 2 типа и контрольной группе, разделенных по полу

Генотип	СД2		Контроль	
	n	%	n	%
	Мужчины			
СС	12	9,1	20	11,6
СТ	58	44,3	69	39,9
ТТ	61	46,6	84	48,5
Всего	131	100,0	173	100,0
	$p=0,666$			
	Женщины			
	n	%	n	%
СС	15	4,8	34	9,5
СТ	133	42,8	173	48,3
ТТ	163	52,4	151	42,2
Всего	311	100,0	358	100,0
	$p=0,008$			

Примечание: n — число индивидов, p — значимость.

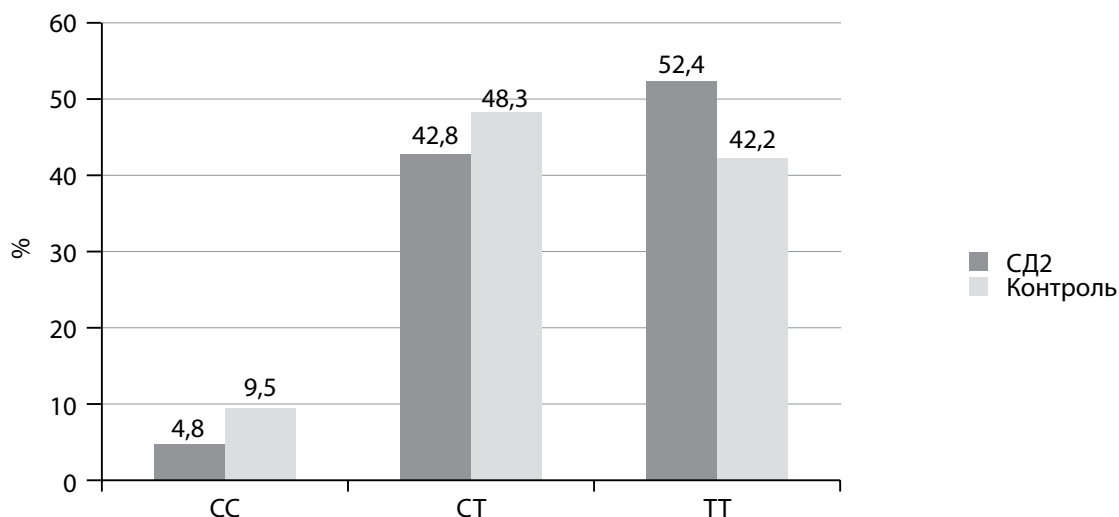


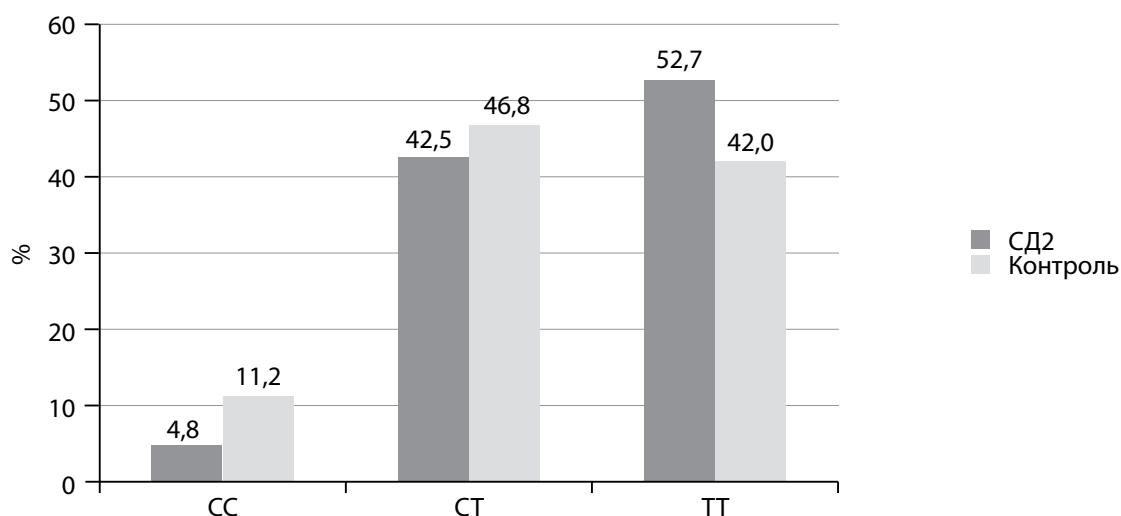
Рисунок 3. Сравнение частот генотипов rs13266634 гена *SLC30A8* в группе сахарного диабета 2 типа и контрольной группе у женщин.

Таблица 3. Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* в группе сахарного диабета 2 типа и контрольной группе у женщин 55 лет и старше

Генотип	СД2		Контроль	
	n	%	n	%
CC	8	4,8	21	11,2
CT	71	42,5	88	46,8
TT	88	52,7	79	42,0
Всего:	167	100,0	188	100,0

p=0,032

Примечание: n — число индивидов, p — значимость.

**Рисунок 4.** Сравнение частот генотипов полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* в группе сахарного диабета 2 типа и контрольной группе у женщин 55 лет и старше.**Таблица 4.** Регрессионная модель прогноза развития сахарного диабета 2 типа в течение 10 лет с включением генотипов полиморфизмов rs13266634 гена *SLC30A8* и rs17782313 гена *MC4R* в шкалу риска, предложенную С.В. Мустафиной и соавт., у женщин

Пороговые значения факторов риска	β -Коэффициент	χ^2 Вальда	p-значимость	Относительный риск	95% доверительный интервал
rs13266634 гена <i>SLC30A8</i>					
Глюкоза $\geq 5,7$ ммоль/л	2,968	120,307	<0,001	19,455	11,447–33,064
ИМТ ≥ 32 кг/м ²	0,779	6,100	0,014	2,179	1,174–4,044
ОТ ≥ 95 см	1,632	28,169	<0,001	5,140	2,808–9,408
АД $\geq 135/90$ мм рт.ст.	0,489	4,411	0,036	1,631	1,033–2,575
Генотип CC	-1,056	4,768	0,029	0,348	0,135–0,898
Константа	-2,042	78,897	<0,001	0,130	
rs17782313 гена <i>MC4R</i>					
Глюкоза $\geq 5,7$ ммоль/л	2,987	121,315	<0,001	19,832	11,655–33,747
ИМТ ≥ 32 кг/м ²	0,830	6,157	0,013	2,228	1,183–4,196
ОТ ≥ 95 см	1,595	25,797	<0,001	4,926	2,663–9,120
АД $\geq 135/90$ мм рт.ст.	0,471	4,094	0,043	1,602	1,015–2,529
Константа	-2,872	27,075	<0,001	0,057	

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок, сопоставление с другими публикациями

Полученные данные о полиморфизме rs13266634 гена *SLC30A8* согласуются с результатами других исследований. Ранее показано, что изменения в этом гене ассоциированы с развитием СД2 в нескольких популяциях [24–26]. В частности, в исследованиях отечественных ученых установлено, что наличие аллеля Т повышает риск развития СД2 (OR=1,36), а наличие аллеля С уменьшает этот риск (OR=0,74) [27]. Ранее на базе используемой в данной работе выборки нами была проанализирована и изучена ассоциация полиморфизмов генов *TCF7L2*, *FABP2*, *KCNQ1*, *ADIPOQ* с прогнозом развития СД2 в Новосибирской популяции; исследование, описанное здесь, является продолжением упомянутой работы [21].

Связь этого полиморфизма с нарушениями регуляции глюкозы и СД2 была продемонстрирована в различных этнических группах с помощью GWAS [28–31]. Данные о связи полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* с СД2 противоречивы. Это может быть обусловлено расовыми, этническими, региональными различиями изучаемых популяций, разными подходами к формированию выборок и их анализу. Аллель С полиморфизма rs13266634 связан с нарушениями регуляции глюкозы и СД2 у китайского населения [32]. Изучение связи данного полиморфизма с СД2 в Индии продемонстрировало умеренное влияние полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* на предрасположенность к СД2 [33]. Множество метаанализов демонстрирует, что rs13266634 может быть важным генетическим фактором риска СД2 среди азиатских и европейских, но не африканских популяций [34, 35]. Наше проспективное исследование подтвердило протективный эффект ОНП rs13266634 гена *SLC30A8* относительно СД2 у женщин г. Новосибирска 55 лет и старше.

В нескольких исследованиях сообщалось, что ген рецептора меланокортина-4 (*MC4R*) является одним из причинных генов относительно СД2 [36, 37]. В 2008 г. два GWAS сообщили об ассоциации полиморфизма rs17782313 около гена *MC4R* с ожирением [38, 39]. Впоследствии ассоциация была подтверждена другими GWAS [40, 41]. Полногеномные исследования показали, что ОНП rs17782313 вблизи гена *MC4R* связан с риском ожирения у европейцев и корейцев [38, 42]. Поскольку ожирение связано с повышенным риском СД2, во многих исследованиях изучалась связь между полиморфизмом в районе гена *MC4R* и риском СД2 в различных этнических группах с противоречивыми результатами [43–45]. Так, rs17782313 показал связь с диабетом в нескольких исследованиях «случай-контроль» [46–48]. Обширный метаанализ, включающий 123 373 человека, подтвердил независимую от ИМТ значимую связь полиморфизма rs17782313 вблизи гена *MC4R* с риском СД2 в исследуемой популяции, состоящей из европейцев и азиатов [46].

Клиническая значимость результатов

Результаты ассоциации с СД2 ОНП, выявленных как вероятные маркеры СД2, уникальны относительно популяции г. Новосибирска, а также впервые проанализиро-

вана возможность включения изучаемых полиморфизмов генов в модель шкалы риска данного заболевания. Таким образом, полиморфизм rs13266634 гена *SLC30A8* подтвердил вклад в развитие СД2 и может быть включен в рискметр СД2.

Направления дальнейших исследований

Необходимы дальнейшие исследования для изучения тонких механизмов связи гена *MC4R* с ожирением и СД2. В нашем исследовании полиморфизм rs17782313 вблизи гена *MC4R* не подтвердил свою ассоциацию с СД2 в исследуемой выборке жителей г. Новосибирска, в том числе при разделении групп по полу и возрасту. Однако была найдена ассоциация rs17782313 с ИМТ, что соответствует вышеупомянутым литературным данным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полиморфизм rs13266634 гена *SLC30A8* подтвердил свою ассоциацию с прогнозом развития СД2 и может рассматриваться в качестве кандидата на внесение в генетический рискметр СД2. Разработаны варианты шкал риска для оценки прогноза развития СД2 у мужчин и женщин в возрасте 45–69 лет в течение 10 лет наблюдения. Ассоциация с прогнозом развития СД2 полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* не обнаружена.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Проект НАPIEE поддержан грантами WT 064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z; NIA, USA (1R01 AG23522). Настоящее исследование выполнено в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Мельникова Е.С. — сбор клинического материала, выполнение молекулярно-генетических исследований, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, статистическая обработка результатов, анализ данных; Максимов В.Н. — концепция и дизайн исследования, анализ данных, предоставление реагентов/материалов/инструментов для анализа, редактирование статьи; Иванова А.А. — рецензирование черновика статьи, проверка критически значимого содержания; Рымар О.Д. — проверка критически значимого содержания, утверждение рукописи для публикации; Мустафина С.В. — проверка критически значимого содержания, утверждение рукописи для публикации; Щербакова Л.В. — статистическая обработка популяционного исследования, утверждение рукописи для публикации; Бобак М. — концепция базового проекта, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Малютина С.К. — координация популяционного обследования, проверка критически значимого содержания, утверждение рукописи для публикации; Воевода М.И. — рассмотрение и одобрение проекта статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают глубокую признательность академику Юрию Петровичу Никитину за предоставленную возможность сформировать группы на материале когорты НАPIEE; а также статистиком Л.В. Щербаковой и Е.Г. Вережкину за подготовку баз данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- IDF Diabetes Atlas, 10th edition, 2021.
- Дедов И.И., Шестакова О.К., Викулова А.В. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204-221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova AV. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care*. 2013;36(1):S11-S66. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-S011>
- Stančáková A., Laakso M. Genetics of type 2 diabetes. *Endocrine Development*. 2016;31:203-220. doi: <https://doi.org/10.1159/000439418>
- Sikhayeva N, Iskakova A, Saigi-Morgui N, et al. Association between 28 single nucleotide polymorphisms and type 2 diabetes mellitus in the Kazakh population: a case-control study. *BMC medical genetics*. 2017;18(1):76. doi: <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0443-2>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 104-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104-112. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>
- Мустафина С.В., Симонова Г.И., Рымар О.Д. Сравнительная характеристика шкал риска сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т. 17. — №3. — С. 17-22. [Mustafina SV, Simonova GI, Rymar OD. Comparative characteristics of diabetes risk scores. *Diabetes Mellitus*. 2014;17(3):17-22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014317-22>
- Gray LJ, Taub NA, Khunti K, et al. The Leicester Risk Assessment score for detecting undiagnosed Type 2 diabetes and impaired glucose regulation for use in a multiethnic UK setting. *Diabet Med*. 2010;27(8):887-895. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03037.x>
- Wang J, Stančáková A, Kuusisto J, Laakso M. Identification of Undiagnosed Type 2 Diabetic Individuals by the Finnish Diabetes Risk Score and Biochemical and Genetic Markers: A Population-Based Study of 7232 Finnish Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(8):3858-3862. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0012>
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, Sheikh A, Brindle P. Predicting risk of type 2 diabetes in England and Wales: prospective derivation and validation of QDScore. *BMJ*. 2009;338(mar 17 2):b880. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b880>
- Schwarz P, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for Predicting the Risk of Type 2 Diabetes in Daily Practice. *Horm Metab Res*. 2009;41(02):86-97. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1087203>
- Мустафина С.В., Рымар О.Д., Сазонова О.В., и др. Валидизация финской шкалы риска «FINDRISC» на европеоидной популяции Сибири // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 113-118. [Mustafina SV, Rymar OD, Sazonova OV, et al. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) for the Caucasian population of Siberia. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):113-118 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM200418-10>
- Mustafina SV, Rymar OD, Shcherbakova LV, et al. The Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in a Russian Population Cohort According to Data from the HAPIEE Project. *J Pers Med*. 2021;11(2):119. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm11020119>
- Шестакова М.В., Колбин А.С., Галстян Г.Р., и др. «ДИАРИСК» — первый отечественный калькулятор риска предиабета и сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №5. — С. 404-411. [Shestakova MV, Kolbin AS, Galstyan GR, et al. «DIARISK»-the first national prediabetes and diabetes mellitus type 2 risk calculator. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(5):404-411 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12570>
- Janssens ACJW, Moonesinghe R, Yang Q, et al. The impact of genotype frequencies on the clinical validity of genomic profiling for predicting common chronic diseases. *Genet Med*. 2007;9(8):528-535. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31812eece0>
- Mühlenbruch K, Jeppesen C, Joost H-G, et al. The Value of Genetic Information for Diabetes Risk Prediction — Differences According to Sex, Age, Family History and Obesity. *PLoS One*. 2013;8(5):e64307. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064307>
- Goto A, Noda M, Goto M, et al. Predictive performance of a genetic risk score using 11 susceptibility alleles for the incidence of Type 2 diabetes in a general Japanese population: a nested case-control study. *Diabet Med*. 2018;35(5):602-611. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13602>
- Lin X, Song K, Lim N, et al. Risk prediction of prevalent diabetes in a Swiss population using a weighted genetic score — the CoLaus Study. *Diabetologia*. 2009;52(4):600-608. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1254-y>
- Meigs JB, Shrader P, Sullivan LM, et al. Genotype Score in Addition to Common Risk Factors for Prediction of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2208-2219. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804742>
- Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, et al. Clinical Risk Factors, DNA Variants, and the Development of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2220-2232. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801869>
- Мельникова Е.С., Рымар О.Д., Иванова А.А., и др. Ассоциация полиморфизмов генов TCF7L2, FABP2, KCNQ1, ADIPOQ с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа // *Терапевтический Архив*. — 2020. — Т. 92. — №10. — С. 40-47. [Melnikova ES, Rymar OD, Ivanova AA, et al. Association of polymorphisms of genes SLC30A8 and MC4R with the prognosis of the development of type 2 diabetes mellitus. *Therapeutic Archive*. 2020;92(10):40-47. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000393>
- Peasey A, Bobak M, Kubinova R, et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: Rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health*. 2006;6(1):255. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-6-255>
- World Health Organization. *Screening for Type 2 Diabetes Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation meeting*. Department of Noncommunicable Disease Management: Geneva; 2003.
- Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, et al. A Genome-Wide Association Study of Type 2 Diabetes in Finns Detects Multiple Susceptibility Variants. *Science (80-)*. 2007;316(5829):1341-1345. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1142382>
- Horikawa Y, Miyake K, Yasuda K, et al. Replication of Genome-Wide Association Studies of Type 2 Diabetes Susceptibility in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3136-3141. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0452>
- Ng MCY, Park KS, Oh B, et al. Implication of Genetic Variants Near TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, and FTO in Type 2 Diabetes and Obesity in 6,719 Asians. *Diabetes*. 2008;57(8):2226-2233. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-1583>
- Никитин А.Г., Бровкин А.Н., Лаврикова Е.Ю., и др. Ассоциация полиморфных маркеров генов FTO, KCNJ11, SLC30A8 и CDKN28 с сахарным диабетом типа 2 // *Молекулярная биология*. — 2015. — Т. 49. — №1. — С. 119. [Nikitin AG, Brovkin AN, Lavrikova EY, et al. Association of FTO, KCNJ11, SLC30A8 and CDKN28 polymorphisms with type 2 diabetes mellitus. *Molecular biology*. 2015;49(1):119. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.7868/S0026898415010115>
- Xu J, Wang J, Chen B, et al. SLC30A8 (ZnT8) variations and type 2 diabetes in the Chinese Han population. *Genet Mol Res*. 2012;11(2):1592-1598. doi: <https://doi.org/10.4238/2012.May.24.1>
- Tan JT, Ng DPK, Nurbaya S, et al. Polymorphisms Identified through Genome-Wide Association Studies and Their Associations with Type 2 Diabetes in Chinese, Malays, and Asian-Indians in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):390-397. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0688>
- Waters KM, Stram DO, Hassanein MT, et al. Consistent Association of Type 2 Diabetes Risk Variants Found in Europeans in Diverse Racial and Ethnic Groups. *PLoS Genet*. 2010;6(8):e1001078. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001078>
- Kifagi C, Makni K, Boudawara M, et al. Association of Genetic Variations in TCF7L2, SLC30A8, HHEX, LOC387761, and EXT2 with Type 2 Diabetes Mellitus in Tunisia. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2011;15(6):399-405. doi: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2010.0199>

32. Dong F, Zhang B, Zheng S, et al. Association Between SLC30A8 rs13266634 Polymorphism and Risk of T2DM and IGR in Chinese Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(6):399-405. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00564>
33. Sarkar P, Bhowmick A, Baruah M, et al. Determination of individual type 2 diabetes risk profile in the North East Indian population & its association with anthropometric parameters. *Indian J Med Res*. 2019;150(4):390. doi: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_888_17
34. Chen B. Association between SLC30A8 rs13266634 Polymorphism and Type 2 Diabetes Risk: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2015;21(4):2178-2189. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.894052>
35. Drake I, Hindy G, Ericson U, Orho-Melander M. A prospective study of dietary and supplemental zinc intake and risk of type 2 diabetes depending on genetic variation in SLC30A8. *Genes Nutr*. 2017;12(1):30. doi: <https://doi.org/10.1186/s12263-017-0586-y>
36. Osman W, Tay GK, Alsafar H. Multiple genetic variations confer risks for obesity and type 2 diabetes mellitus in arab descendants from UAE. *Int J Obes*. 2018;42(7):1345-1353. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0057-6>
37. Qi L, Kraft P, Hunter DJ, Hu FB. The common obesity variant near MC4R gene is associated with higher intakes of total energy and dietary fat, weight change and diabetes risk in women. *Hum Mol Genet*. 2008;17(22):3502-3508. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn242>
38. Loos RJF, Lindgren CM, Li S, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet*. 2008;40(6):768-775. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.140>
39. Chambers JC, Elliott P, Zabaneh D, et al. Common genetic variation near MC4R is associated with waist circumference and insulin resistance. *Nat Genet*. 2008;40(6):716-718. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.156>
40. Chambers JC, Elliott P, Zabaneh D, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet*. 2009;41(1):25-34. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.287>
41. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet*. 2009;41(1):18-24. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.274>
42. Sull JW, Lee M, Jee SH. Replication of genetic effects of MC4R polymorphisms on body mass index in a Korean population. *Endocrine*. 2013;44(3):675-679. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-9909-y>
43. Huang W, Sun Y, Sun J. Combined effects of FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 on obesity and BMI in Chinese Han populations. *Endocrine*. 2011;39(1):69-74. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-010-9413-6>
44. Takeuchi F, Yamamoto K, Katsuya T, et al. Association of genetic variants for susceptibility to obesity with type 2 diabetes in Japanese individuals. *Diabetologia*. 2011;54(6):1350-1359. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2086-8>
45. Janipalli CS, Kumar MVK, Vinay DG, et al. Analysis of 32 common susceptibility genetic variants and their combined effect in predicting risk of Type 2 diabetes and related traits in Indians. *Diabet Med*. 2012;29(1):121-127. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03438.x>
46. Xi B, Takeuchi F, Chandak GR, et al. Common polymorphism near the MC4R gene is associated with type 2 diabetes: data from a meta-analysis of 123,373 individuals. *Diabetologia*. 2012;55(10):2660-2666. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2655-5>
47. Koochakpoor G, Hosseini-Esfahani F, Daneshpour MS, et al. Effect of interactions of polymorphisms in the Melanocortin-4 receptor gene with dietary factors on the risk of obesity and Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med*. 2016;33(8):1026-1034. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13052>
48. Sull JW, Kim G, Jee SH. Association of MC4R (rs17782313) with diabetes and cardiovascular disease in Korean men and women. *BMC Med Genet*. 2020;21(1):160. doi: <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01100-3>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Мельникова Елизавета Сергеевна**, аспирант [**Elizaveta S. Mel'nikova**; MD, PhD student] адрес: Россия, 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1 [address: 175/1, Borisa Bogatkova str., 630089 Novosibirsk, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9033-1588>; Scopus Author ID: 57221300480; eLibrary SPIN: 3319-8546 e-mail: jarinaleksi@list.ru

Максимов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор [Vladimir N. Maksimov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7165-4496>; Researcher ID: H-7676-2012; Scopus Author ID: 7202540327; eLibrary SPIN: 9953-7867; e-mail: medik11@mail.ru

Иванова Анастасия Андреевна, к.м.н. [Anastasiia A. Ivanova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9460-6294>; Researcher ID: O-2341-2017; Scopus Author ID: 57189646609; eLibrary SPIN: 2299-0463; e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Рымар Оксана Дмитриевна, д.м.н. [Oksana D. Rymar, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>; Scopus Author ID: 24339174300; eLibrary SPIN: 8345-9365; e-mail: orymar23@gmail.com

Мустафина Светлана Владимировна, д.м.н. [Svetlana V. Mustafina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4716-876X>; Researcher ID: Q-9286-2017; Scopus Author ID: 24339090600; eLibrary SPIN: 8395-1395; e-mail: svetamustafina@rambler.ru

Щербакова Лилия Валерьевна [Liliya V. Shcherbakova]; ORCID: 0000-0001-9270-9188; eLibrary SPIN: 5849-7040; e-mail: 9584792@mail.ru

Бобак Мартин, д.м.н., профессор [Martin Bobak, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2633-6851>; e-mail: m.bobak@ucl.ac.uk

Малютина Софья Константиновна, д.м.н., профессор [Sofia K. Maliutina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-0466>; Scopus Author ID: 57221302312; eLibrary SPIN: 6780-9141; e-mail: smalyutina@hotmail.com

Воевода Михаил Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Mihail I. Voevoda, MD, PhD, Professor, academician RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9425-413X>; Researcher ID: N-6713-2015; Scopus Author ID: 57195959148; eLibrary SPIN: 6133-1780; e-mail: mvoevoda@ya.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мельникова Е.С., Мустафина С.В., Рымар О.Д., Иванова А.А., Щербакова Л.В., Бобак М., Малютин С.К., Воевода М.И., Максимов В.Н. Ассоциация полиморфизмов генов *SLC30A8* и *MC4R* с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №3. — С. 215-225. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12767>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mel'nikova ES, Mustafina SV, Rymar OD, Ivanova AA, Shcherbakova LV, Bobak M, Maljutina SK, Voevoda MI, Maksimov VN. Association of polymorphisms of genes *SLC30A8* and *MC4R* with the prognosis of the development of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(3):215-225. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12767>