

Корнеева Е.В.¹, Воевода М.И.², Семаев С.Е.², Максимов В.Н.²

Роль полиморфизма rs7903146 гена tcf7l2 в развитии нарушений углеводного обмена у молодых пациентов с метаболическим синдромом

¹БУ ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», г. Сургут, ²НИИ терапии и профилактической медицины» - филиал ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН", г. Новосибирск

Korneeva E.V., Voevoda M.I.², Semaev S.E.², Maksimov V.N.²

The role of polymorphism rs7903146 gene tcf7l2 in the development of disorders of carbohydrate metabolism among young patients with a metabolic syndrome

Резюме

Цель: изучить роль полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 в развитии нарушений углеводного обмена у молодых пациентов с метаболическим синдромом, проживающих в северных условиях. Материалы и методы: обследовано 835 молодых жителей Севера, из них 701 человек с МС и 134 здоровых людей. Некоренные жители (n=569) представлены городским и сельским населением, коренное малочисленное население севера (ханты) - 266 человек. Проведено антропометрическое, лабораторное исследование (оценка углеводного обмена), молекулярно-генетическое исследование включало выделение геномной ДНК, применив полимеразную цепную реакцию с полиморфизмом длин рестриционных фрагментов (ПЦР с ПДРФ). Результаты. Среди всех участников исследования мутантный аллель Т встречался у 21,9% (у 22,3% некоренных жителей и 20,9% хантов). В обследуемой когорте пациентов с МС мутантный аллель Т rs7903146 гена TCF7L2 встречался чаще у пациентов с ИР (23,2%, ОШ 1.146, 95%ДИ 0.872-1.505, p= 0.026). При этом носителей данного аллеля среди коренного населения с МС и гипергликемией (26,8%, ОШ 1.676, 95%ДИ 0.412-1.286, p=0.048) было больше, чем среди некоренного населения (22,0 %, ОШ 0.968, 95%ДИ 0.699-1.341, p=0.023) и среди хантов с МС, но без гипергликемии (17,9%, ОШ 1.011, 95%ДИ 1.016-2.764, p=0.051). Выводы: присутствие варианта rs7903146 гена TCF7L2 играет важную роль в развитии сахарного диабета у людей с МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный, диабет, полиморфизм rs7903146 гена TCF7L2, гипергликемия.

Summary

Objective: to study the role of rs7903146 polymorphism of the TCF7L2 gene in the development of carbohydrate metabolism disorders in young patients with metabolic syndrome living in northern conditions. Materials and methods: 835 young residents of the North were examined, 701 of them with MS and 134 healthy people. Non-indigenous inhabitants (n = 569) are represented by urban and rural population, the indigenous population of the North (khanty) - 266 people. An anthropometric, laboratory study (evaluation of carbohydrate metabolism) was carried out, molecular genetic research included the isolation of genomic DNA using a polymerase chain reaction with restriction fragment length polymorphism (PCR with RFLP). Results. Among all participants in the study, the mutant T allele was found in 21.9% (22.3% of non-indigenous inhabitants and 20.9% of Khanty). In the examined cohort of patients with MS, the mutant T allele rs7903146 of the TCF7L2 gene was more common in patients with IR (23.2%, OR 1.146, 95% CI 0.872-1.505, p = 0.026). Moreover, there were more carriers of this allele among the indigenous population with MS and hyperglycemia (26.8%, OS 1.676, 95% CI 0.412-1.286, p = 0.048) than among non-indigenous people (22.0%, OS 0.968, 95% CI 0.699-1.341, p = 0.023) and among Khanty with MS, but without hyperglycemia (17.9%, OR 1.011, 95% CI 1.016-2.764, p = 0.051). Conclusions: the presence of the rs7903146 variant of the TCF7L2 gene plays an important role in the development of diabetes in people with MS.

Key words: metabolic syndrome, diabetes mellitus, rs7903146 polymorphism of the TCF7L2 gene, hyperglycemia.

Введение

В настоящее время значимость метаболического синдрома (МС) определена высокой частотой развития у пациентов сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета (СД), онкологических заболеваний. В основе патогенеза метаболического синдрома лежит первичная инсулинорезистентность (ИР) и системная гиперинсулинемия. Первичная ИР чаще бывает генетически детерминирована, реализация которой возможна при наличии таких факторов, как высококалорийное питание и низкая физическая активность [1]. Считают, что у 25% лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, независимо от массы тела можно обнаружить ИР [1]. При избыточной массе тела и ожирении адипоциты плохо воспринимают действие инсулина, соответственно, это приводит к гипергликемии. Бета-клетки поджелудочной железы не в состоянии обеспечить потребности организма тучного человека в инсулине, что также приводит к гипергликемии и развитию СД 2 типа. Сахарный диабет 2 типа возникает у людей более старшего возраста и развивается медленно, в течение нескольких лет, что актуализирует необходимость направленного скрининга в группах риска [2].

В результате исследований геномных ассоциаций выявлено более 100 генетических локусов, связанных с риском развития СД 2 типа [3; 4; 5; 6]. Ген TCF7L2 (англ. Transcription factor 7-like 2 — транскрипционный фактор 7, подобный второму) был обнаружен в 2003 г. Функция данного гена заключалась в кодировании ядерного рецептора в-катенина, канонического активатора Wnt-сигнального пути, участвующих в нормальном эмбриогенезе, делении и дифференцировке клеток [7]. Ген TCF7L2 локализован на 10-й хромосоме (10q25.3). При взаимодействии гена TCF7L2 с белками Wnt-сигнального пути осуществлялась регуляция секреции проглукгогона, влияющего на секрецию инсулина и на созревание β -клеток поджелудочной железы из стволовых клеток [8; 9]. Однонуклеотидный полиморфный локус rs7903146, расположенный в интроне 3, в ряде работ представлен, как ассоциированный с нарушением функции β -клеток поджелудочной железы. Данная гипотеза представлена работами, полученными на нокаутированных моделях мышей, у которых при делеции гена TCF7L2 нарушена

продукция инсулина, а также были обнаружены участки потерянных эпителиальных секретирующих клеток кишечника [10]. Исследования делеции гена TCF7L2 у подростков с нарушенной толерантностью к глюкозе и СД выявили связь rs7903146 с печеночной, но не с периферической резистентностью к инсулину [11]. Варианты СТ и ТТ в гене транскрипционного фактора TCF7L2 приводят к относительной недостаточности инсулина в организме, увеличивая риск развития СД 2 типа на 50% (ОЯ~1,5) [12; 13; 14].

Цель: изучить роль полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 в развитии нарушений углеводного обмена у молодых пациентов с метаболическим синдромом, проживающих в северных условиях.

Материалы и методы

Мы обследовали 835 человек в возрасте 18-44 лет (средний возраст 36,62±5,12 лет), из них контрольная группа составила 134 человека, с метаболическим синдромом – 701 человек. Некоренные жители (n=569) представлены городским и сельским населением, из них с МС наблюдалось 472 человека, без МС – 97 человек. Коренное малочисленное население севера (КМНС) – 266 ханты, из них МС был подтвержден у 229 человек, 37 - без метаболических нарушений. Диагноз МС был установлен согласно рекомендаций экспертов ВНОК (2009 год) [15].

Молекулярно-генетическое исследование выполнено в НИИТПМ - филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр ИЦиГ СО РАН». Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции, применив полимеразную цепную реакцию с полиморфизмом длин рестрикционных фрагментов (ПЦР с ПДРФ). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Полученные результаты статистически обработаны с помощью пакета программ SPSS 16.0, определены частоты генотипов, изучаемых однонуклеотидного полиморфизма в этнических группах с МС и контроля. Сравнение групп по частотам генотипов выполнено с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. В случае четырёхпольных таблиц применен точный двусторонний критерий Фишера с поправкой Йетса на не-

Таблица 1. Сравнительная характеристика параметров углеводного обмена среди всех обследованных молодых жителей Севера, M±m

Параметры	Контрольная группа, n=134	Некоренные жители с МС, n=472	Коренные жители с МС, n=229
ИМТ, кг/м ²	23,4±0,01	32,17±0,03*	31,97±0,06
ОТ, см	74,25±0,014	93,69 ± 0,65	89,08±0,72
Базальный уровень глюкозы, ммоль/л	4,98±0,013	7,73±0,005*	6,43±0,003*
Базальный уровень инсулина, мЕд/л	18,57±0,42	23,35±0,001*	23,28±1,007*
HOMA-IR	4,07±0,008	7,93±0,008*	6,70±0,007*

Примечание: $p^* < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Таблица 2. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 среди молодых жителей Севера

Генотипы	Контрольная группа, n=134		Пациенты с МС, n=701		ОШ, 95% ДИ, p
	n	%	n	%	
Всего					
СС	80	59,7	440	62,8	1.138, 0.780-1.660, 0.023
СТ	46	34,3	219	31,2	0.869, 0.588-1.285, 0.024
ТТ	8	6,0	42	6,0	1.004, 0.460-2.189, 0.036
Алель С	206	76,9	1099	78,4	1.092, 0.800-1.490, 0.014
Алель Т	62	23,1	303	21,6	0.916, 0.671-1.250, 0.014
Некоренные жители, n=569					
СС	60	61,9	291	61,7	0.991, 0.632-1.555, 0.002
СТ	31	32,0	151	32,0	1.002, 0.627-1.600, 0.013
ТТ	6	6,1	30	6,3	1.029, 0.416-2.545, 0.028
Алель С	151	77,8	733	77,6	0.989, 0.682-1.435, 0.003
Алель Т	43	22,2	211	22,4	1.011, 0.697-1.466, 0.002
Коренные жители, n=266					
СС	20	54,0	149	65,1	1.583, 0.785-3.192, 0.079
СТ	15	40,5	68	29,7	0.619, 0.303-1.266, 0.081
ТТ	2	5,4	12	5,2	0.968, 0.208-4.509, 0.003
Алель С	55	74,3	366	79,9	1.374, 0.778-2.429, 0.048
Алель Т	19	25,7	92	20,1	0.728, 0.412-1.286, 0.048

Таблица 3. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов rs7903146 гена TCF7L2 в этнических группах с ИР и без ИР у пациентов с МС

Алели и генотипы	Частота аллелей и генотипов				ОШ, 95% ДИ, p
	Пациенты с ИР n= 213		Пациенты без ИР n=488		
	n	%	n	%	
Генотип СС	130	61,0	310	63,5	0.899, 0.646-1.253, 0.024
Генотип СТ	67	31,5	152	31,1	1.014, 0.717-1.435, 0.003
Генотип ТТ	16	7,5	26	5,3	1.443, 0.757-2.750, 0.042
Алель С	327	76,8	772	79,1	0.873, 0.665-1.146, 0.026
Алель Т	99	23,2	204	20,9	1.146, 0.872-1.505, 0.026
Некоренное население					
Генотип СС	99	63,1	192	61,0	1.093, 0.736-1.624, 0.034
Генотип СТ	47	29,9	104	33,0	0.867, 0.573-1.312, 0.027
Генотип ТТ	11	7,0	19	6,0	1.174, 0.544-2.531, 0.072
Алель С	245	78,0	488	77,5	1.033, 0.746-1.431, 0.006
Алель Т	69	22,0	142	22,5	0.968, 0.699-1.341, 0.023
Коренное население					
Генотип СС	31	55,4	118	68,2	0.578, 0.312-1.071, 0.025
Генотип СТ	20	35,7	48	27,7	1.447, 0.763-2.744, 0.033
Генотип ТТ	5	8,9	7	4,1	2.325, 0.707-7.641, 0.006
Алель С	82	73,2	284	82,1	0.597, 0.362-0.984, 0.007
Алель Т	30	26,8	62	17,9	1.676, 1.016-2.764, 0.051

прерывность. Относительный риск по конкретному аллелю или генотипу вычислен как отношение шансов (ОШ) с использованием точного двухстороннего критерия Фишера и критерия хи-квадрат по Пирсону. В качестве уровня значимости использовали $p < 0,001$ [16].

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлена характеристика параметров углеводного обмена среди обследованных контрольной и клинической группы, как некоренных и коренных жителей.

При анализе распределения частот генотипов и аллелей полиморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 среди молодых жителей Севера нами не было выявлено стати-

стически значимых различий между группами. Мутантный аллель Т встречался у 21,9% участников исследования (у 22,3% некоренных жителей и 20,9% хантов) (табл.2).

В обследуемой когорте пациентов с МС мутантный аллель Т rs7903146 гена TCF7L2 встречался чаще у пациентов с ИР (23,2%, ОШ 1.146, 95%ДИ 0.872-1.505, $p = 0.026$). При этом носителей данного аллеля среди коренного населения с МС и ИР (26,8%, ОШ 1.676, 95%ДИ 0.412-1.286, $p = 0.048$) было больше, чем среди некоренного населения (22,0 %, ОШ 0.968, 95%ДИ 0.699-1.341, $p = 0.023$) и среди хантов с МС, но без гипергликемии (17,9%, ОШ 1.011, 95%ДИ 1.016-2.764, $p = 0.051$) (табл.3, рис.1). Шанс развития нарушения толерантности к глюкозе и СД у 8,9% носителей гомозиготного генотипа ТТ

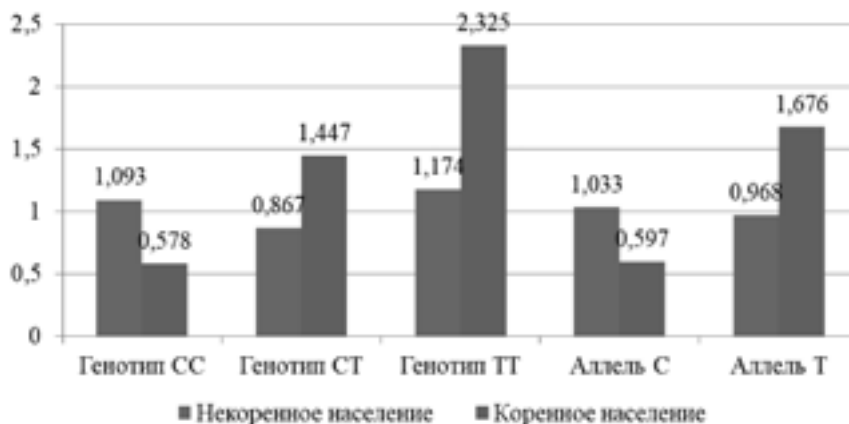


Рисунок 1. Оценки отношения шансов развития гипергликемии между генотипами и аллелями по локусу rs7903146 гена TCF7L2 в таргетной популяции некоренных жителей и хантов

Таблица 4. Гендерное распределение частот аллелей и генотипов rs7903146 гена TCF7L2 среди пациентов с МС с гипергликемией и без гипергликемии

Алели и генотипы	Частота аллелей и генотипов				ОШ, 95% ДИ, p
	Пациенты с ИР n= 213		Пациенты без ИР n=488		
	Мужское население				
	n	%	n	%	
Генотип CC	37	58,7	82	57,8	1.041, 0.570 - 1.901, 0.027
Генотип CT	20	31,8	50	35,2	0.856, 0.455 - 1.611, 0.035
Генотип TT	6	9,5	10	7,0	1.389, 0.482 - 4.005, 0.052
Алель C	94	74,6	214	75,4	0.961, 0.593 - 1.558, 0.037
Алель T	32	25,4	70	24,6	1.041, 0.642 - 1.688, 0.015
	Женское население				
	n	%	n	%	
Генотип CC	93	62,0	228	65,9	0.916, 0.617 - 1.359, 0.027
Генотип CT	47	31,3	102	29,5	1.092, 0.721 - 1.653, 0.051
Генотип TT	10	6,7	16	4,6	1.473, 0.652 - 3.326, 0.042
Алель C	233	77,7	558	80,6	0.835, 0.600 - 1.162, 0.056
Алель T	67	22,3	134	19,4	1.251, 0.898 - 1.743, 0.021

у хантов (ОШ 2.325, 95%ДИ 0.707-7.641, p=0.006) превышает таковой в целом обследуемой когорте (ОШ 1.443, 95%ДИ 0.757-2.750, p=0.042) (рис.1).

Распространенность гомозиготного генотипа TT среди мужчин с МС с гипергликемией составила 9,5 %, среди женщин - 6,7 %. Доля гомозиготных генотипов CC и гетерозиготного CT в сравниваемых группах не различалась. Доля носителей мутантного аллеля T среди мужского населения встречалось больше, чем среди женского населения (у мужчин - ОШ 1.041, 95%ДИ 0.642-1.688, p=0.015; у женщин – ОШ 1.251, 0.898-1.743,p=0.021) (табл.4).

Заключение

Изучению ключевой роли гена TCF7L2 в развитии СД посвящено достаточное количество работ. Доказано, что ген TCF7L2 регулирует не только синтез проинсулина, но также конверсию проинсулина в инсулин [17]. Выявленная относительно высокая экспрессия TCF7L2 в β-клетках свидетельствует о первичности поражения поджелудочной железы [18]. Экспериментально доказано, что наличие аллели T полиморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 снижает глюкозо-

висимую секрецию инсулина [19; 20]. Так, носители аллеля риска T имели более высокие уровни гликолизированного гемоглобина, сниженные показатели инсулина и пептида при проведении орального глюкозотолерантного теста, в отличие от носителей аллеля C [21; 22]. По литературным данным различные этнические популяции различаются по частоте встречаемости аллеля T полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2. Так среди азиатских народов встречаемость аллеля T составляет от 5 до 15%, ниже чем в европейской популяции (36-46%) и африканских народов (до 50%) [23]. В нашем исследовании частота встречаемости аллеля T локуса полиморфного нуклеотида rs7903146 гена TCF7L2 составила 21,9%, что не отличается от других популяций. В обследуемой когорте пациентов с МС мутантный аллель T rs7903146 гена TCF7L2 встречается чаще у пациентов с гипергликемией (23,2%, ОШ 1.146, 95%ДИ 0.872-1.505, p=0.026). Полученные нами результаты оказались немного ниже, чем в литературных источниках. Так по данным греческих ученых частота аллеля T варианта TCF7L2 rs7903146 составляла 35,3% обследованных пациентов с МС. Кроме того,

аллель T rs7903146 чаще встречался у пациентов с МС и гипергликемией (44,6%) по сравнению с пациентами с МС и нормогликемией (18,1%, $p < 0,001$) [24]. При анализе частоты аллеля T среди коренного населения с МС и гипергликемией (26,8%, ОШ 1.676, 95%ДИ 0.412-1.286, $p=0.048$) было выявлено, что данный показатель превышает встречаемость среди некоренного населения (22,0 %, ОШ 0.968, 95%ДИ 0.699-1.341, $p=0.023$). По гендерному признаку значимых отличий по встречаемости минорного аллеля T нами не было выявлено. Хотя среди мужчин с МС и гипергликемией данный аллель встречался в 25,4% случаев выше, чем среди женщин (22,3%).

Таким образом, присутствие варианта rs7903146 гена TCF7L2 играет важную роль в развитии СД у людей с МС. Так, среди обследованных нами пациентов с МС, как коренных, так и некоренных, частота мутантного аллеля T rs7903146 гена TCF7L2 составила 21,9%. Полученные данные подтверждают мнение, что лица с МС и носители исследуемого гена имеют генетическую предрасположенность к дисфункции β -клеток поджелудочной железы и развитию СД. Оценка генетических маркеров поможет выявить группы людей с риском развития СД и своевременному при-

нятию профилактических мер по развитию метаболических нарушений. ■

Корнеева Елена Викторовна – канд.мед.наук, доцент кафедры внутренних болезней, БУ ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», **Воевода Михаил Иванович** – д-р мед.наук, профессор, академик РАН, руководитель, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины-филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук" (НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН), **Семаев Сергей Евгеньевич** – младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН, **Максимов Владимир Николаевич** — д-р мед.наук, доцент, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН. Автор, ответственный за переписку: Корнеева Елена Викторовна. 628405, Сургут, а/я 196, Российская Федерация Тел .: +79222526867, E-mail:evkorneeva39@rambler.ru

Литература:

1. Плохая А.А. Современные аспекты лечения метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм, 2011; 3.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018; 21(3): 144-159.
3. Papazafiropoulou A.K., Papanas N., Melidonis A., Maltesos E. Family history of type 2 diabetes: does the risk of diabetes in a parent increase? Curr Diabetes Rev. 2017; 13: 19–25.
4. Goughon C.J. Mechanisms of risk loci of type 2 diabetes. Curr Diab Rep. 2017; 17: 72.
5. Szabo M., Mate B., Chep K., Benedek T. Genetic approaches to the study of gene variants and their effect on the pathophysiology of type 2 diabetes. Biochem Genet. 2018; 56: 22–55.
6. Lou L., Wang J., Wang J. Genetic associations between transcription factor 7 Like 2 rs7903146 polymorphism and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 115,809 subjects. Diabetol Metab Syndr. 2019 Jul 5; 11: 56.
7. Reynisdottir I., Thorleifsson G., Benediktsson R., Sigurdsson G., Emilsson V., Einarsson A.S. et al. Localization of a Susceptibility Gene for Type 2 Diabetes to Chromosome 5q34-q35.2. The American Journal of Human Genetics. 2003;73(2):323-335.
8. Li R., Ou J., Li L., Yang Y., Zhao J., Wu R. The TCF7L2 effector of the Wnt signaling pathway mediates olanzapine-induced weight gain and insulin resistance. Front Farmakol. 2018; 9: 379.
9. Ferreira M.S., da Silva M.E.R., Fukui R.T., Arruda-Marquez M.D.C. Correlation of TCF7L2 in insulin secretion and postprandial insulin sensitivity. Diabetol Metab Syndr. 2018; 10: 37.
10. Yi F., Brubaker P.L., Jin T. TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3beta. J. Biol Chem. 2005;280(2):1457-1464.
11. Cropano C., Santoro N., Groop L., Dalla Man C., Cobelli C., Galderisi A., Kursawe R., Pierpont B., Goffredo M., Caprio S. The rs7903146 Variant in the TCF7L2 Gene Increases the Risk of Prediabetes/Type 2 Diabetes in Obese Adolescents by Impairing β -Cell Function and Hepatic Insulin Sensitivity. Diabetes Care. 2017 Aug; 40(8):1082-1089.
12. Grant S.F.A., Thorleifsson G., Reynisdottir I., Benediktsson R., Manolescu A., Sainz J., et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. Nat Genet. 2006; 38(3):320-323.
13. Florez J.C. The new type 2 diabetes gene TCF7L2. Curr Opin Nutr Metab Care. 2007;10(4):391-396.
14. Cauchi S., El Achhab Y., Choquet H., Dina C., Kremler F., Weitgasser R., et al. TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. J. Mol. Med (Berl). 2007;85(7):777-782.

15. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8 (6):251-274.
16. Корнеева Е.В., Воевода М.И., Семаев С.Е., Максимов В.Н. Ассоциация rs1378942 гена CSK с артериальной гипертензией у молодых жителей с метаболическим синдромом, проживающих в северных условиях. Современные проблемы науки и образования. 2019; 2. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28646>
17. Zhou Y., Park S.Y., Su J., Bailey K., Ottosson-Laakso E., Shcherbina L., Oskolkov N., Zhang E., Thevenin T., Fadista J., Bennet H., Vikman P., Wierup N., Fex M., Rung J., Wollheim C., Nobrega M., Renström E., Groop L., Hansson O. TCF7L2 is a master regulator of insulin production and processing. *Hum Mol. Genet.* 2014.15;23(24):6419-31.
18. Kirkpatrick C.L., Marchetti P., Purrello F., Piro S., Bugliani M., Bosco D., de Koning E.J., Engelse M.A., Kerr-Conte J., Pattou F., et al. Type 2 diabetes susceptibility gene expression in normal or diabetic sorted human alpha and beta cells: correlations with age or BMI of islet donors, *PLoS ONE*. 2010; 5:11053.
19. Saxena R.I., Gianniny L., Burt N.P., Lyssenko V., Guducci C., Sjögren M., Florez J.C., Almgren P., Isomaa B., Orho-Melander M., Lindblad U., Daly M.J., Tuomi T., Hirschhorn J.N., Ardlie K.G., Groop L.C., Altshuler D., Merewyn K. Loder, Gabriela da Silva Xavier, Angela McDonald, Guy A. Rutter. TCF7L2 controls insulin gene expression and insulin secretion in mature pancreatic β -cells. *Biochem Soc. Trans.* 2008; 36 (3): 357–359.
20. Schafer S.A., Machicao F., Fritsche A., Haring H., Kantartzis K. New type 2 diabetes risk genes provide new insights in insulin secretion mechanisms. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93(1):9-24.
21. Farch K., Pilgaard K., Knop F.K., Hansen T., Pedersen O., Jorgensen T. et al. Incretin and pancreatic hormone secretion in Caucasian non-diabetic carriers of the TCF7L2 rs7903146 risk T allele. *Diabetes Obes. Metab.* 2013;15(1):91-95.
22. Zhou Y., Park S.Y., Su J., Bailey K., Ottosson-Laakso E., Shcherbina L., Oskolkov N., Zhang E., Thevenin T., Fadista J., Bennet H., Vikman P., Wierup N., Fex M., Rung J., Wollheim C., Nobrega M., Renström E., Groop L., Hansson O. TCF7L2 is a master regulator of insulin production and processing. *Hum Mol. Genet.* 2014; 15;23(24):6419-31.
23. Исакова, Ж.Т. Талайбекова Э.Т., Жыргалбекова Б.Ж., Миррахимов Э.М., Алдашева Н.М., Алдашев А.А. Межгенные взаимодействия и вклад полиморфных локусов генов *KCNJ11*, *ADIPOQ*, оментина, лептина, *TCF7L2* и *PPARG* в развитие сахарного диабета 2-го типа в кыргызской популяции: предварительные результаты исследования по типу случай—контроль с использованием MDR-анализа. *Проблемы эндокринологии* 2018;64(4): 216—225.
24. Katsoulis K., Paschou S.A., Hatzis E. et al. TCF7L2 gene variants predispose to the development of type 2 diabetes mellitus among individuals with metabolic syndrome. *Hormones.*2018; 17: 359–365.
25. Беляева Н.Г. Сахарный диабет 2 типа, как фактор риска сердечно - сосудистых заболеваний. *Уральский медицинский журнал.* 2019. № 1 (169). С. 56-61.
26. Дмитриев А.Н., Якушева М.Ю., Перминова Л.Р. Метаболический синдром: маркеры предрасположенности и критерии диагностики досимптоматической (преморбидной) его стадии. *Уральский медицинский журнал.* 2010. № 7 (72). С. 97-102.
27. Подчиненова Д.В., Самойлова Ю.Г., Кобякова О.С., Кошмелева М.В., Олейник О.А. Оптимизация алгоритма профилактики и ранней диагностики метаболического синдрома и его предикторов. *Уральский медицинский журнал.* 2019. № 12 (180). С. 41-46.