

УДК 616.12 – 008.331.1 – 06: 616.379 – 008.64] – 056.7 – 008.9

Біохімічні та ехокардіографічні показники в пацієнтів з гіпертонічною хворобою та супутнім цукровим діабетом 2 типу в залежності від поліморфізму гена TCF7L2

Шалімова А. С.¹, Біловол О. М.², Просолєнко К. О.², Молодан В. І.²

¹Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Резюме. Значна увага дослідників приділяється вивченню генів, які асоціюються з розвитком інсуліно-резистентності – важливого патогенетичного механізму формування цукрового діабету 2 типу (ЦД 2т) та інших захворювань. У той же час менш вивченою залишається інша патогенетична ланка ЦД 2т – генетичні дефекти β-клітин підшлункової залози. Мета дослідження полягала у вивченні асоціації генетичного поліморфізму маркера rs7903146 гена TCF7L2 зі змінами біохімічних і ехокардіографічних показників у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) і супутнім ЦД 2т. Встановлена асоціація алеля Т поліморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 з розвитком ЦД 2т. Генетичний поліморфізм TCF7L2 впливав на зміни біохімічних і ехокардіографічних показників у пацієнтів з ГХ і ЦД 2т. Більш виражені біохімічні порушення при генотипі Т/Т, що відрізняло його від інших варіантів генотипів у пацієнтів з ГХ і ЦД 2т, підтверджено достовірно вищими рівнями тригліцеридів і холестерину ліпопротеїдів низької щільності, а також достовірно нижчими рівнями холестерину ліпопротеїдів високої щільності та індексу маси тіла. Генетичний поліморфізм TCF7L2 впливав на зміни геометрії лівого шлуночка та вираженість діастолічної дисфункції, що проявлялося достовірно нижчими значеннями відносної товщини стінки і Е/А при достовірно вищому значенні Е/е у пацієнтів з генотипом Т/Т порівняно з іншими варіантами генотипів.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, генетичний поліморфізм TCF7L2, гіпертонічна хвороба, інсулінорезистентність.

На сьогодні цукровий діабет 2 типу (ЦД 2т) є одним з найбільш розповсюджених неінфекційних захворювань у світі. У 50–80 % хворих на ЦД 2т діагностується гіпертонічна хвороба (ГХ), що значно збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) [1, 3].

ЦД 2т представляє собою гетерогенне захворювання, в патогенезі якого значна роль належить комбінації спадкових і набутих факторів [1, 8].

Гіперінсулінемія та інсулінорезистентність (ІР) є одними з факторів, які визначають частоту розвитку ССУ при ЦД 2т [2, 5]. У розвитку ІР простежується наявність двох її компонентів: генетичного та набутого [2, 13]. Встановлено близько 15 генів-кандидатів формування ІР, серед них гени, що беруть участь у регуляції метаболізму глюкози та ліпідів (мутації субстрату інсулінового рецептора, глікогенсинтетази, гормончутливої ліпази, β3-адренорецепторів, ліпопротеїдліпази, фактора некрозу пухлин-α (ФНП-α), роз'єднувального протеїну UCP-1) [1, 4, 6].

В останні роки окрім генів-кандидатів розвитку ІР почали досліджувати гени, які відіграють роль у формуванні ЦД 2т не за рахунок ІР, а за рахунок порушення механізмів розвитку, проліферації та функціонування β-клітин підшлункової залози (ПЗ) [10, 12].

Гіперінсулінемія та інсулінорезистентність є одними з факторів, які визначають частоту розвитку серцево-судинних ускладнень при цукровому діабеті 2 типу.

За даними науковців, ген Transcription Factor 7-Like 2 (TCF7L2) є одним з найбільш значущих генів, який відповідає за формування дисфункції β-клітин ПЗ [2, 7, 11]. Відомо, що ген TCF7L2 розташовується на 10q хромосомі та відповідає за кодування ядерного рецептора 3-катеніна, який активує Wnt-сигнальний шлях [1, 14]. Зазначений сигнальний механізм бере участь у регуляції процесів диференціювання та розвитку клітин. З утворення комплексу з білка Wnt, FZD-рецептора та корецептора LRP-5/6 починається активація цього сигнального шляху, що запускає активацію білка Dvl, який пригнічує казеїнкіназу 1 та кіназу глікогенсинтетази [1]. У свою чергу останнє припиняє деградацію β-катенінів, які проникають всередину ядра та зв'язуються з транскрипційним фактором [1, 10].

Проведені дослідження показали, що в усіх популяціях Європи, Америки та Азії ген TCF7L2 асоціюється з розвитком ЦД 2т [4, 11, 13]. При цьому саме маркери rs7903146 і rs12255372 гена TCF7L2 показали найбільший зв'язок з ризиком розвитку ЦД 2т у різних етнічних групах [11, 14]. Існує гіпотеза, що навіть загальна кількість β-клітин ПЗ залежить від поліморфізму гена TCF7L2 [1].

Таким чином, дослідження молекулярно-генетичних механізмів у розвитку коморбідної патології – ГХ і ЦД 2т – є, безумовно, актуальними та потребують поглиблення знань щодо патологічних процесів, які можуть бути наслідком генетичного поліморфізму.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета дослідження полягала у вивченні асоціації генетичного поліморфізму маркера rs7903146 гена TCF7L2 зі змінами біохімічних і ехокардіографічних показників у пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД 2т.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Було обстежено 175 пацієнтів віком від 45 до 60 років. В основну групу ввійшло 105 пацієнтів з ГХ II стадії, 2 ступеня у сполученні з ЦД 2т середньої важкості, субкомпенсованим, а у групу порівняння – 70 пацієнтів з ГХ II стадії, 2 ступеня без ЦД 2т. Контрольна група складалася з 20 практично здорових осіб, у яких ГХ і ЦД 2т були виключені на підставі даних клініко-інструментального дослідження.

Пацієнтам, які були залучені в дослідження, стандартними біохімічними методами визначали концентрації глюкози венозної крові натще, глікозилизованого гемоглобіну (HbA1c), інсуліну, загального холестерину (ХС), тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів високої (ХС ЛПВЩ) і низької щільності (ХС ЛПНЩ). ІР оцінювалася за індексом НОМА. Ультразвукове дослідження серця проводилося на ультразвуковому сканері «ULTIMA RA» (фірми «РАДМІР», Україна) в одно-, двомірному та доплерівському режимах з кольоровим картуванням за загальноприйнятими методиками. Оцінювалися об'єми лівого (ЛП) і правого передсердь (ПП), кінцевий систолічний (КСД) і кінцевий діастолічний діаметри (КДД) лівого шлуночка (ЛШ), фракція викиду (ФВ) ЛШ, відносна товщина стінок (ВТС) ЛШ, індекс маси міокарда (ІММ) ЛШ, відношення швидкостей раннього (Е) та пізнього (А) наповнення ЛШ (Е/А), відношення піків Е і е на мітральному клапані при спектральному та тканинному доплерівському режимах (Е/е).

На підставі даних полімерної ланцюгової реакції з прямим (5'-CAATTAGAGAGCTAAGCACTTTTAGGTA-3') і зворотним (5'-AAATACAAAGACATGCAAAAGCAGTA-3')

Ген Transcription Factor 7-Like 2 (TCF7L2) є одним з найбільш значущих генів, який відповідає за формування дисфункції β-клітин підшлункової залози.

праймерами встановлювався генетичний поліморфізм TCF7L2. Продукти ампліфікації були інкубовані з рестриктазою SibEnzyme у буфері. Продукти гідролізу виділяли в поліакриламідному гелі та візуалізували під ультрафіолетом.

За поліморфізмом rs7903146 було ідентифіковано три генотипи TCF7L2 (C/C, C/T і T/T). Розподіл частот алелей відповідав закону Харді-Вайнберга.

Отримані результати були статистично оброблені методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми «STATISTICA». Розраховувалися значення середнього арифметичного (M), помилки середнього арифметичного (m). Дані представлені у вигляді $M \pm m$. Результати генетичного аналізу оцінювалися з використанням критерію χ^2 і визначенням достовірності методом Фішера. При аналізі значущості розходжень між двома групами за вираженістю показника, що вимірюється числом, використовувався t-критерій Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного дослідження встановлено, що алель T, який, за даними ряду дослідників [1, 12, 13], асоціюється з розвитком ЦД 2т, мав місце в достовірно більшій кількості пацієнтів основної групи порівняно з групою хворих без ЦД 2т ($p < 0,05$) і з контрольною ($p < 0,01$) групою (таблиця 1). При цьому «несприятливий» алель T у 18,1 % пацієнтів основної групи був представлений гомозиготним генотипом T/T і у 46,7 % пацієнтів – гетерозиготним генотипом C/T. Генотип C/C був встановлений лише у третини (35,2 %) пацієнтів основної групи, тоді як у 54,3 % пацієнтів групи порівняння та в 60 % пацієнтів контрольної групи був наявний саме цей варіант генотипу, що статистично значуще ($p < 0,01$) відрізняло основну групу від інших.

Таблиця 1
Спектр генотипів TCF7L2 у обстежених пацієнтів

Показники	Основна група, n = 105		Група порівняння, n = 70		Контрольна група, n = 20	
	n	%	n	%	n	%
Алель C	61	58,5	51	72,9*	16	77,5**
Алель T	44	41,5	19	27,1*	4	22,5**
C/C	37	35,2	38	54,3*	12	60**
C/T	49	46,7	26	37,1	7	35
T/T	19	18,1	6	8,6*	1	5**

Примітка. *Статистично значущі відмінності між основною групою та групою порівняння;

**статистично значущі відмінності між основною та контрольною групами.

Оскільки розподіл при ГХ і супутньому ЦД 2т суттєво відрізнявся від спектру генотипів при ГХ без ЦД 2т та у практично здорових осіб, на наступному етапі дослідження оцінювався вплив поліморфізму TCF7L2 на різницю біохімічних і ехокардіографічних показників у основній групі пацієнтів.

Було встановлено, що в пацієнтів основної групи за наявності генотипів T/T і C/T мали місце достовірно ($p < 0,01$) більш високі рівні глюкози крові натще і HbA1c, ніж при генотипі C/C (таблиця 2).

Таблиця 2

Біохімічні та ехокардіографічні показники в пацієнтів основної групи в залежності від генотипів TCF7L2

Показники	Генотип С/С	Генотип С/Т	Генотип Т/Т
ІМТ	31,4 ± 0,42	29,5 ± 0,37	26,2 ± 0,32**, °
Глюкоза крові натще, ммоль/л	6,82 ± 0,02	7,25 ± 0,02*	7,28 ± 0,03**
HbA1c, %	6,86 ± 0,01	7,13 ± 0,03*	7,17 ± 0,03**
Інсулін, мкОд/мл	26,12 ± 0,33	23,79 ± 0,36*	22,51 ± 0,46**
НОМА	7,89 ± 0,08	7,71 ± 0,11	7,25 ± 0,14**
Загальний холестерин, ммоль/л	6,06 ± 0,04	6,45 ± 0,03*	6,51 ± 0,05**
Тригліцериди, ммоль/л	2,13 ± 0,04	2,23 ± 0,06	2,51 ± 0,05**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	5,01 ± 0,04	5,07 ± 0,06	5,17 ± 0,05**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,99 ± 0,01	0,98 ± 0,02	0,93 ± 0,01**, °
КДД ЛШ, см	4,93 ± 0,04	4,97 ± 0,03	5,07 ± 0,05**
КСД ЛШ, см	3,25 ± 0,03	3,28 ± 0,03	3,37 ± 0,04**
ІММ ЛШ, г/м ²	135,2 ± 4,21	140,8 ± 3,83	145,5 ± 5,43
ВТС	0,48 ± 0,004	0,47 ± 0,003*	0,45 ± 0,006**, °
Е/А	1,02 ± 0,02	0,96 ± 0,03	0,84 ± 0,02**, °
Е/е	6,09 ± 0,15	6,14 ± 0,12	7,28 ± 0,21**, °

Примітка. *Статистично значущі відмінності між генотипами С/С і С/Т в основній групі пацієнтів;

**статистично значущі відмінності між генотипами С/С і Т/Т в основній групі пацієнтів;

°статистично значущі відмінності між генотипами С/Т і Т/Т в основній групі пацієнтів.

Генетичний поліморфізм
TCF7L2 суттєво впливав
на біохімічні та
ехокардіографічні
показники пацієнтів з
цукровим діабетом 2 типу.

У той же час значення індексу НОМА у пацієнтів з С/С генотипом TCF7L2 були достовірно ($p < 0,05$) вищими, ніж при генотипі Т/Т.

У пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД 2т за наявності Т/Т генотипу мали місце достовірно ($p < 0,01$) вищі рівні тригліцеридів і ХС ЛПНЩ при достовірно ($p < 0,05$) нижчих рівнях ХС ЛПВЩ порівняно з іншими варіантами генотипів. Крім того, ІМТ при генотипі Т/Т був достовірно ($p < 0,05$) нижчим, ніж при інших варіантах генотипів.

Аналіз ехокардіографічних показників пацієнтів основної групи показав, що при гомозиготному генотипі Т/Т діаметри ЛШ були достовірно ($p < 0,05$) більшими, ніж при інших генотипах (див. таблицю 2).

Геометрія ЛШ відрізнялася при всіх варіантах генотипів за рахунок достовірного зменшення ВТС від генотипу С/С до С/Т та від генотипу С/Т до Т/Т. При цьому не було виявлено достовірних різниць у зміні величини ІММ ЛШ.

Оцінка діастолічної функції серця показала, що для генотипу Т/Т характерні достовірно ($p < 0,001$) нижчі значення Е/А, ніж для інших варіантів генотипів, що може свідчити про більшу вираженість порушень процесів релаксації при зазначеному генотипі. Зазначені зміни підтверджують також достовірно ($p < 0,001$) вищі рівні Е/е – інтегрального показника діастолічної функції – при гомозиготному генотипі Т/Т порівняно з іншими варіантами генотипів.

Таким чином, проведене дослідження показало, що в пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД 2т на відміну від пацієнтів без ЦД 2т і практично здорових осіб достовірно частіше трапляється алель Т, який асоціюється з розвитком ЦД 2т. Генетичний поліморфізм TCF7L2 суттєво впливав на біохімічні та ехокардіографічні показники пацієнтів з ЦД 2т. При цьому для пацієнтів з генотипами Т/Т і С/Т

були характерні більш виражені порушення зазначених показників, ніж для пацієнтів з генотипом С/С. Наявність генотипу С/С може розцінюватися як протективний поліморфізм.

ВИСНОВКИ

1. Встановлена асоціація алеля Т поліморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 з розвитком ЦД 2т.

2. Генетичний поліморфізм TCF7L2 впливав на зміни біохімічних і ехокардіографічних показників у пацієнтів з ГХ і ЦД 2т: при генотипах Т/Т і С/Т мали місце більш виражені біохімічні та ехокардіографічні порушення, ніж при генотипі С/С. Генотип С/С поліморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 може розцінюватися як протективний поліморфізм.

3. Більш виражені біохімічні порушення при генотипі Т/Т, що відрізняло його від інших варіантів генотипів у пацієнтів з ГХ і ЦД 2т, підтверджено достовірно вищими рівнями тригліцеридів і ХС ЛПНЩ, а також достовірно нижчими рівнями ХС ЛПВЩ та ІМТ.

4. Генетичний поліморфізм TCF7L2 впливав на зміни геометрії ЛШ і вираженість діастолічної дисфункції, що проявлялося достовірно нижчими значеннями ВТС і Е/А при достовірно вищому значенні Е/е у пацієнтів з генотипом Т/Т порівняно з іншими варіантами генотипів.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Враховуючи важливу роль поліморфізму TCF7L2 у розвитку ЦД 2т, необхідно відзначити перспективність вивчення одночасного впливу поліморфізму інших генів на розвиток і подальший перебіг коморбідної патології – ГХ і ЦД 2т.

Biochemical and echocardiographic parameters in patients with essential hypertension and concomitant type 2 diabetes depending of TCF7L2 gene polymorphism

Shalimova A. S.¹, Bilovol O. M.², Prosolenko K. O.², Molodan V. I.²

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Summary. Much attention is paid to the study researchers genes that are associated with the development of insulin resistance – an important pathogenetic mechanism of formation of type 2 diabetes mellitus (DM 2) and other diseases. At the same time, less studied is different pathogenetic link DM 2 – genetic defects β -cells of the pancreas. The aim of the study was to investigate the association of genetic polymorphism rs7903146 marker gene TCF7L2 with changes of biochemical and echocardiographic parameters in patients with essential hypertension (EH) and the accompanying DM 2. 175 patients aged 45 to 60 years were examined. In the study group included 105 patients with EH II stage, grade 2 with 2 type moderate, subcompensated DM 2 and the comparison group – 70 patients with essential hypertension stage II, grade 2 without DM 2. The control group consisted of 20 healthy individuals who have essential hypertension and DM 2 were excluded. Established association of T allele polymorphic marker rs7903146 TCF7L2 gene with the development of DM 2. Genetic polymorphism TCF7L2 influenced the changes in biochemical and echocardiographic parameters in patients with essential hypertension and DM 2. More severe biochemical disturbances with genotype T/T, which

distinguishes it from other variants of genotypes in patients with essential hypertension and DM 2 confirmed significantly higher levels of triglycerides and LDL cholesterol, as well as significantly lower levels of HDL cholesterol and BMI. Genetic polymorphism TCF7L2 influenced the changes in the geometry of LV diastolic dysfunction severity, which was manifested significantly lower values relative wall thickness and E/A at significantly high value of E/e in patients with genotype T/T in comparison with other variants of genotypes.

Keywords: type 2 diabetes, gene polymorphisms TCF7L2, essential hypertension, insulin resistance.

ЛІТЕРАТУРА

1. Никитин А. Г. Ассоциация полиморфных маркеров гена TCF7L2 с сахарным диабетом типа 2 / А. Г. Никитин, В. А. Потапов, А. Н. Бровкин [и др.] // Клиническая практика. – 2014. – № 1. – С. 4–11.
2. Бондарь И. А. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 и rs1801282 гена PPARG (Pro12Ala) с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области / И. А. Бондарь, М. Л. Филипенко, О. Ю. Шабельникова [и др.] // Сахарный диабет. – 2013. – № 4. – С. 17–22.
3. Біловол О. М. Коморбідність гіпертонічної хвороби і цукрового діабету 2 типу – актуальна проблема сучасної медицини / О. М. Біловол, А. С. Шалімова, М. М. Кочуєва // Український терапевтичний журнал. – 2014. – № 1. – С. 11–17.
4. Chandak G. R., Janipalli C. S., Bhaskar S., Kulkarni S. R., Mohankrishna P., Hattersley A. T., Frayling T. M., Yajnik C. S. (2007) Common variants in the TCF7L2 gene are strongly associated with type 2 diabetes mellitus in the Indian population. *Diabetologia*, vol. 50, pp. 63–67.
5. Florez J. C. (2007) The new type 2 diabetes gene TCF7L2. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, vol. 10, pp. 391–396.
6. Grant Richard W., Moore Allan F., Jose Florez C., Grant Richard W. (2009) Genetic architecture of type 2 diabetes: recent progress and clinical implications. *Diabetes Care*, vol. 32, pp. 1107–1114.
7. Farch K., Pilgaard K., Knop F. K., Hansen T., Pedersen O., Jørgensen T., Holst J. J. (2013) Incretin and pancreatic hormone secretion in Caucasian non-diabetic carriers of the TCF7L2 rs7903146 risk T allele. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 15, pp. 91–95.
8. Lyssenko V., Lupi R., Marchetti P., Del Guerra S., Orho-Melander M., Almgren P., Sjögren M., Ling C., Eriksson K.-F., Lethagen U.-L., Mancarella R., Berglund G., Tuomi T., Nilsson P., Del Prato S., Groop L. (2007) Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 117, pp. 2155–2163.
9. Kirchhoff K., Machicao F., Haupt A., Schäfer S. A., Tschritter O., Staiger H., Stefan N., Häring H. U., Fritsche A. (2008) Polymorphisms in the TCF7L2, CDKAL1 and SLC30A8 genes are associated with impaired proinsulin conversion. *Diabetologia*, vol. 51, pp. 597–601.
10. Robertson R. P. (2011) The battered β -cell: usual suspects and guilt by association. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 96, pp. 3672–3674.
11. Cauchi S., El Achhab Y., Choquet H., Dina C., Kremler F., Weitgasser R., Nejari C., Patsch W., Chikri M., Meyre D., Froguel P. (2007) TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. *Journal of Molecular Medicine*, vol. 85, pp. 777–782.
12. Le Bacquer O., Kerr-Conte J., Gargani S., Delalleau N., Huyvaert M., Gmyr V., Froguel P., Neve B., Pattou F. (2012) TCF7L2 rs7903146 impairs islet function and morphology in non-diabetic individuals. *Diabetologia*, vol. 55, pp. 677–681.
13. Lukacs K., Hosszafalusi N., Dinya E. (2012) The type 2 diabetes-associated variant in TCF7L2 is associated with latent autoimmune diabetes in adult Europeans and the gene effect is modified by obesity: a meta-analysis and an individual study. *Diabetologia*, vol. 55, pp. 689–693.
14. Grant S. F., Thorleifsson G., Reynisdottir I., Benediktsson R., Manolescu A., Sainz J., Helgason A., Stefansson H., Emilsson V., Helgadóttir A., Styrkarsdóttir U., Magnusson K. P., Walters G. B., Palsdóttir E., Jonsdóttir T., Gudmundsdóttir T., Gylfason A., Saemundsdóttir J., Wilensky R. L., Reilly M. P., Rader D. J., Bagger Y., Christiansen C., Gudnason V., Sigurdsson G., Thorsteinsdóttir U., Gulcher J. R., Kong A., Stefansson K. (2006) Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics*, vol. 38, pp. 320–323.

REFERENCES

1. Nikitin A. G., Potapov V. A., Brovkin A. N., Lavrikova Ye. Yu., Khodyrev D. S., Shamkhalova M. Sh., Smetanina S. A., Suplotova L. N., Shestakova M. V., Nosikov V. V., Averyanov A. V. (2014) Assotsiatsiya polimorfnykh markerov gena TCF7L2 s sakharnym diabetom tipa 2 [Association of the polymorphisms of the TCF7L2 genes with type 2 diabetes]. *Klinicheskaya praktika*, vol. 1, pp. 4–11.
2. Bondar I. A., Filipenko M. L., Shabelnikova O. Yu., Sokolova Ye. A. (2013) Assotsiatsiya polimorfnykh markerov rs7903146 gena TCF7L2 i rs1801282 gena PPARG (Pro12Ala) s sakharnym diabetom 2 tipa v Novosibirskoy oblasti [Rs7903146 variant of TCF7L2 gene and rs1801282 variant of PPARG2 gene (Pro12Ala) are associated with type 2 diabetes mellitus in Novosibirsk population]. *Sakharnyy diabet*, vol. 4, pp. 17–22.
3. Bilovol O. M., Shalimova A. S., Kochujeva M. M. (2014) Komorbidnisty ghipertonichnoyi khvoroby i cukrovogho diabetu 2 typu – aktualjna problema suchasnoyi medycyny [Comorbidity of essential hypertension and type 2 diabetes mellitus is an actual problem of modern medicine]. *Ukrainskiy terapevtychny zhurnal*, vol. 1, pp. 11–17.
4. Chandak G. R., Janipalli C. S., Bhaskar S., Kulkarni S. R., Mohankrishna P., Hattersley A. T., Frayling T. M., Yajnik C. S. (2007) Common variants in the TCF7L2 gene are strongly associated with type 2 diabetes mellitus in the Indian population. *Diabetologia*, vol. 50, pp. 63–67.
5. Florez J. C. (2007) The new type 2 diabetes gene TCF7L2. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, vol. 10, pp. 391–396.
6. Grant Richard W., Moore Allan F., Jose Florez C., Grant Richard W. (2009) Genetic architecture of type 2 diabetes: recent progress and clinical implications. *Diabetes Care*, vol. 32, pp. 1107–1114.
7. Farch K., Pilgaard K., Knop F. K., Hansen T., Pedersen O., Jørgensen T., Holst J. J. (2013) Incretin and pancreatic hormone secretion in Caucasian non-diabetic carriers of the TCF7L2 rs7903146 risk T allele. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 15, pp. 91–95.
8. Lyssenko V., Lupi R., Marchetti P., Del Guerra S., Orho-Melander M., Almgren P., Sjögren M., Ling C., Eriksson K.-F., Lethagen U.-L., Mancarella R., Berglund G., Tuomi T., Nilsson P., Del Prato S., Groop L. (2007) Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 117, pp. 2155–2163.
9. Kirchhoff K., Machicao F., Haupt A., Schäfer S. A., Tschirter O., Staiger H., Stefan N., Häring H. U., Fritsche A. (2008) Polymorphisms in the TCF7L2, CDKAL1 and SLC30A8 genes are associated with impaired proinsulin conversion. *Diabetologia*, vol. 51, pp. 597–601.
10. Robertson R. P. (2011) The battered β -cell: usual suspects and guilt by association. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 96, pp. 3672–3674.
11. Cauchi S., El Achhab Y., Choquet H., Dina C., Kremler F., Weitgasser R., Nejjar C., Patsch W., Chikri M., Meyre D., Froguel P. (2007) TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. *Journal of Molecular Medicine*, vol. 85, pp. 777–782.
12. Le Bacquer O., Kerr-Conte J., Gargani S., Delalleau N., Huyvaert M., Gmyr V., Froguel P., Neve B., Pattou F. (2012) TCF7L2 rs7903146 impairs islet function and morphology in non-diabetic individuals. *Diabetologia*, vol. 55, pp. 677–681.
13. Lukacs K., Hosszafalusi N., Dinya E. (2012) The type 2 diabetes-associated variant in TCF7L2 is associated with latent autoimmune diabetes in adult Europeans and the gene effect is modified by obesity: a meta-analysis and an individual study. *Diabetologia*, vol. 55, pp. 689–693.
14. Grant S. F., Thorleifsson G., Reynisdottir I., Benediktsson R., Manolescu A., Sainz J., Helgason A., Stefansson H., Emilsson V., Helgadóttir A., Styrkarsdóttir U., Magnússon K. P., Walters G. B., Palsdóttir E., Jónsdóttir T., Gudmundsdóttir T., Gylfason A., Saemundsdóttir J., Wilensky R. L., Reilly M. P., Rader D. J., Bagger Y., Christiansen C., Gudnason V., Sigurdsson G., Thorsteinsdóttir U., Gulcher J. R., Kong A., Stefansson K. (2006) Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics*, vol. 38, pp. 320–323.

Рецензент: Рудик Ю. С., д-р мед. наук, завідувач відділом клінічної фармакології та фармакотерапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»

Стаття надійшла до редакції 02.02.2015 р.