

**ВНЕСОК ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА TCF7L2 У РОЗВИТОК  
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ****Харківська медична академія післядипломної освіти****(м. Харків)**

Дана робота є фрагментом НДР Харківської медичної академії післядипломної освіти «Кардіальні і нейрогуморальні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих з сумісною патологією» (державний реєстраційний № 0111U003579).

**Вступ.** Цукровий діабет 2 типу (ЦД 2т) є важливою медико-соціальною проблемою та стоїть у ряду пріоритетів національних систем охорони здоров'я майже в усіх країнах світу [3, 8]. У 50–80% хворих на ЦД 2т діагностується ГХ, що значно збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) [1, 3].

Гіперінсулінемія та інсулінорезистентність (ІР) є одними з факторів, що визначають частоту розвитку ССУ при ЦД 2т. Так високий рівень інсуліну в сироватці крові розглядається як незалежний фактор ризику виникнення інфаркту міокарда та інших ускладнень ІХС [2, 5]. ІР в даний час розглядається не тільки, як провідна ланка в розвитку ЦД 2т та його ускладнень, а також як компонент, що бере участь у патогенезі атеросклерозу, ГХ, синдрому склерокітозних яєчників і деяких інших захворювань. Причини ІР при ЦД 2т гетерогенні. У розвитку ІР чітко простежується наявність двох її компонентів: генетичного (спадкового) і набутого [2, 13].

Незважаючи на те, що ІР має чітку генетичну схильність, до цих пір не ідентифіковані точні генетичні порушення, які лежать в її основі, що свідчить про полігенний характер ІР. Встановлено близько 15 генів-кандидатів для ІР, серед них гени, що беруть участь у регуляції метаболізму глюкози і 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 активно досліджуються гени, які впливають на розвиток ЦД 2т не за рахунок ІР, а за рахунок порушення розвитку, проліферації та функції β-клітин підшлункової залози (ПЗ) [10, 12].

Одним з найбільш значущих генів, що відповідає за формування дисфункції β-клітин ПЗ, є ген Transcription Factor 7-Like 2 (TCF7L2) [2, 7, 11]. Зазначений ген кодує ядерний рецептор β-катеніна, що активує Wnt-сигнальний шлях. Саме білком Wnt-сигнального шляху належить провідна роль у

ембріогенезі, диференціюванні та поділі клітин [1, 14]. Існує гіпотеза, що з поліморфізмом гена TCF7L2 пов'язана загальна кількість β-клітин ПЗ.

Взаємозв'язок даного гена з розвитком ЦД2 була підтверджена у всіх популяціях Європи, Америки та Азії [4, 11, 13].

За даними проведених досліджень, у різних етнічних групах найбільш виражену асоціацію з ризиком розвитку ЦД 2т серед відомих генетичних маркерів показали маркери rs7903146 і rs12255372 гена TCF7L2 [11, 13, 14].

**Мета дослідження** полягала у вивченні поліморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 та його асоціації з показниками вуглеводного і ліпідного профілів у пацієнтів з ГХ і ЦД 2т.

**Клінічна характеристика хворих і методи дослідження.** На базі кафедри терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти обстежено 322 пацієнти віком від 45 до 60 років із наявністю. Основна група дослідження складалася з 252 пацієнтів з ГХ II стадії, 2 ступеня у сполученні з ЦД 2т, середньої важкості, субкомпенсованим. Групу порівняння склали 70 пацієнтів з ГХ II стадії, 2 ступеня без ЦД 2т.

Усім пацієнтам, залучених до дослідження, стандартними біохімічними методами визначалися концентрації глюкози венозної крові натще, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), інсуліну, загального холестерину (ХС), тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів високої (ХС ЛПВЩ) та низької щільності (ХС ЛПНЩ). ІР оцінювалася за індексом НОМА.

Генетичний поліморфізм TCF7L2 встановлювався на підставі даних полімерної ланцюгової реакції з праймерами, які мали наступну структуру: 5'-CAA TTAGAGAGCTAAGCACTTTT TAGGTA-3' і 5'-AAATACAA AGACATGCAAAAGCAGTA-3'. Продукти ампліфікації були інкубовані з рестриктазою SibEnzyme у буфері. Продукти гідролізу виділяли у поліакриламідному гелі та візуалізували під ультрафіолетом. Були ідентифіковані три генотипи TCF7L2 за поліморфізмом rs7903146 (С/С, С/Т і Т/Т). Розподіл частот алелів відповідав закону Харді-Вайнберга.

Отримані результати були статистично оброблені методами варіаційної статистики з використанням

**Таблиця 1**  
**Розподіл генотипів TCF7L2**  
**у обстежених пацієнтів**

Показники	Основна група, n=252		Група порівняння, n=70	
	n	%	n	%
алель С	150	59,5	51	72,9*
алель Т	102	40,5	19	27,1*
С/С	91	36,1	38	54,3**
С/Т	118	46,8	26	37,1
Т/Т	43	17,1	6	8,6*

**Примітка:** \* – статистично значущі відмінності між основною групою і групою порівняння ( $p < 0,05$ ); \*\* – статистично значущі відмінності між основною групою і групою порівняння ( $p < 0,01$ ).

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  $\chi^2$  і визначенням достовірності методом Фішера. При аналізі значущості розходжень між двома групами за вираженістю показника, що вимірюється числом, використовувався t-критерій Стьюдента.

**Результати дослідження їх обговорення.** У результаті проведеного дослідження встановлено, що у пацієнтів основної групи мав місце наступний розподіл генотипів TCF7L2 (**табл. 1**): у 46,8% пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД 2т спостерігався

гетерозиготний генотип С/Т, а у 17,1% – гомозиготний генотип Т/Т. Алель Т, який за даними ряду дослідників [1, 12, 13], асоціюється з розвитком ЦД 2т, був встановлений у достовірно ( $p < 0,05$ ) більшій кількості випадків пацієнтів основної групи порівняно з групою хворих без ЦД 2т. Генотип С/С був встановлений лише у третини (36,1%) пацієнтів основної групи, тоді як більша половина (54,3%) групи порівняння мала саме цей варіант генотипу ( $p < 0,01$ ).

Аналіз показників вуглеводного і ліпідного профілів (**табл. 2**) показав, що в обох групах пацієнтів при наявності генотипів Т/Т і С/Т відзначалися більш високі рівні глюкози і HbA1c, ніж при генотипі С/С ( $p < 0,01$ ).

Індекс НОМА при генотипі Т/Т як в основній, так і в групі порівняння, був достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчим, ніж у пацієнтів з С/С генотипом TCF7L2.

У пацієнтів основної групи при генотипі Т/Т встановлені достовірно ( $p < 0,01$ ) вищі рівні тригліцеридів і ХС ЛПНЩ при достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчих рівнях ХС ЛПВЩ, ніж при інших генотипах. У пацієнтів з ЦД 2т ІМТ при генотипі Т/Т був достовірно нижчим, ніж при інших варіантах генотипів ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, проведене дослідження показало, що у пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД 2т ступінь вираженості порушень вуглеводного і ліпідного спектрів відрізнялося в залежності від генетичного поліморфізму TCF7L2. У ході дослідження встановлено, що пацієнти з генотипом Т/Т і С/Т TCF7L2 мали більш виражені порушення вуглеводного і ліпідного спектра, ніж пацієнти з генотипом С/С. Тому наявність генотипу С/С може розцінюватися як протективний поліморфізм.

**Таблиця 2**  
**Показники вуглеводного і ліпідного профілів обстежених пацієнтів у залежності від генотипів TCF7L2**

Показники	Основна група			Група порівняння		
	Генотип С/С	Генотип С/Т	Генотип Т/Т	Генотип С/С	Генотип С/Т	Генотип Т/Т
ІМТ	31,6 $\pm$ 0,41	29,7 $\pm$ 0,39	26,1 $\pm$ 0,31** °	28,7 $\pm$ 0,41	27,1 $\pm$ 0,52	26,2 $\pm$ 0,44
глюкоза крові натще, ммоль/л	6,85 $\pm$ 0,02	7,28 $\pm$ 0,03*	7,3 $\pm$ 0,04**	4,63 $\pm$ 0,04	4,98 $\pm$ 0,04^	5,01 $\pm$ 0,09^^
HbA1c, %	6,88 $\pm$ 0,02	7,16 $\pm$ 0,03*	7,19 $\pm$ 0,02**	5,02 $\pm$ 0,05	5,29 $\pm$ 0,04^	5,36 $\pm$ 0,05^^
інсулін, мкОд/мл	26,01 $\pm$ 0,31	23,82 $\pm$ 0,38*	22,54 $\pm$ 0,53**	11,12 $\pm$ 0,38	9,84 $\pm$ 0,87	9,03 $\pm$ 0,32^^
НОМА	7,92 $\pm$ 0,09	7,74 $\pm$ 0,14	7,29 $\pm$ 0,16**	2,28 $\pm$ 0,08	2,18 $\pm$ 0,18	2,01 $\pm$ 0,08^^
загальний холестерин, ммоль/л	6,08 $\pm$ 0,05	6,47 $\pm$ 0,04*	6,53 $\pm$ 0,06**	5,68 $\pm$ 0,11	5,74 $\pm$ 0,08	5,75 $\pm$ 0,21
тригліцериди, ммоль/л	2,11 $\pm$ 0,04	2,21 $\pm$ 0,07	2,49 $\pm$ 0,06**	2,06 $\pm$ 0,04	2,05 $\pm$ 0,05	2,18 $\pm$ 0,07
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	5,03 $\pm$ 0,05	5,09 $\pm$ 0,08	5,15 $\pm$ 0,04**	4,58 $\pm$ 0,06	4,55 $\pm$ 0,06	4,54 $\pm$ 0,17
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,99 $\pm$ 0,01	0,98 $\pm$ 0,01	0,94 $\pm$ 0,01** €	1,186 $\pm$ 0,02	0,191 $\pm$ 0,01	1,15 $\pm$ 0,04

**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; ^ – статистично значущі відмінності між генотипами С/С і С/Т в групі порівняння; ^^ – статистично значущі відмінності між генотипами С/С і Т/Т в групі порівняння.

### Висновки.

1. Встановлена асоціація генотипів Т/Т і С/Т поліморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 з розвитком ЦД 2т.
2. Пацієнти з генотипом Т/Т і С/Т TCF7L2 мали більш виражені порушення вуглеводного і ліпідного спектра, ніж пацієнти з генотипом С/С.
3. Наявність генотипу С/С TCF7L2 може розцінюватися як протективний поліморфізм.

4. У пацієнтів з ЦД 2т при генотипі Т/Т встановлені достовірно вищі рівні тригліцеридів і ХС ЛПНЩ, а також достовірно нижчі ІМТ та рівні ХС ЛПВЩ, ніж при інших генотипах.

**Перспективи подальших досліджень.** Враховуючи важливе значення поліморфізму TCF7L2 у розвитку і перебігу ЦД 2т, слід відзначити перспективність вивчення впливу зазначеного поліморфізму на інші ланки розвитку коморбідної патології – ГХ і ЦД 2т.

### Література

1. 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. 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, Е. А. Соколова // 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. Common variants in the TCF7L2 gene are strongly associated with type 2 diabetes mellitus in the Indian population / G. R. Chandak, C. S. Janipalli, S. Bhaskar [et al.] // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50 (1). – P. 63–67.
5. Florez J. C. The new type 2 diabetes gene TCF7L2 / J. C. Florez // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2007. – Vol. 10 (4). – P. 391–396.
6. Grant Richard W. Genetic architecture of type 2 diabetes: recent progress and clinical implications / W. Grant Richard, F. Moore Allan, C. Jose Florez // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32 (6). – P. 1107–1114.
7. Incretin and pancreatic hormone secretion in Caucasian non-diabetic carriers of the TCF7L2 rs7903146 risk T allele / K. Farch, K. Pilgaard, F. K. Knop [et al.] // Diabetes Obes. Metab. – 2013. – Vol. 15 (1). – P. 91–95.
8. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes / V. Lyssenko, R. Lupi, P. Marchetti [et al.] // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117. – P. 2155–2163.
9. Polymorphisms in the TCF7L2, CDKAL1 and SLC30A8 genes are associated with impaired proinsulin conversion / K. Kirchoff, F. Machicao, A. Haupt [et al.] // Diabetologia. – 2008. – Vol. 51 (4). – P. 597–601.
10. Robertson R. P. The battered  $\beta$ -cell: usual suspects and guilt by association / R. P. Robertson // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96 (12). – P. 3672–3674.
11. TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis / S. Cauchi, Y. El Achhab, H. Choquet [et al.] // J. Mol. Med. – 2007. – Vol. 85 (7). – P. 777–782.
12. TCF7L2 rs7903146 impairs islet function and morphology in non-diabetic individuals / O. Le Bacquer, J. Kerr-Conte, S. Gargani [et al.] // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55 (10). – P. 2677–2681.
13. 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 / K. Lukacs, N. Hosszifalusi, E. Dinya [et al.] // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55 (3). – P. 689–693.
14. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes / S. F. Grant, G. Thorleifsson, I. Reynisdottir [et al.] // Nat. Genet. – 2006. – Vol. 38 (3). – P. 320–323.

УДК 616. 12 – 008. 331. 1 – 06: 616. 379 – 008. 64] – 056. 7 – 008. 9

### ВНЕСОК ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА TCF7L2 У РОЗВИТОК ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Шалімова А. С.

**Резюме.** В даний час активно вивчаються гени, відповідальні за розвиток інсулінорезистентності – важливої ланки у формуванні цукрового діабету 2 типу (ЦД 2т). Менш вивчена роль спадковості в іншій патогенетичній ланці ЦД 2т – генетичних дефектах  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Вважається, що генетичний поліморфізм гена TCF7L2 впливає на кількість і функціональну активність  $\beta$ -клітин. Мета дослідження полягала у вивченні поліморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 та його асоціацій з показниками вуглеводного і ліпідного профілів у пацієнтів з ГХ і ЦД 2т. Встановлена асоціація генотипів Т/Т і С/Т поліморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 з розвитком ЦД 2т. Пацієнти з генотипом Т/Т і С/Т TCF7L2 мали більш виражені порушення вуглеводного і ліпідного спектра, ніж пацієнти з генотипом С/С. У пацієнтів з ЦД 2т при генотипі Т/Т встановлені достовірно вищі рівні тригліцеридів і ХС ЛПНЩ, а також достовірно нижчі ІМТ та рівні ХС ЛПВЩ, ніж при інших генотипах.

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

УДК 616. 12 – 008. 331. 1 – 06: 616. 379 – 008. 64] – 056. 7 – 008. 9

### ВКЛАД ПОЛИМОРФІЗМА ГЕНА TCF7L2 В РАЗВИТІЕ САХАРНОГО ДІАБЕТА 2 ТИПА

Шалимова А. С.

**Резюме.** В настоящее время активно изучаются гены, ответственные за развитие инсулинорезистентности – важного звена в формировании сахарного диабета 2 типа (СД 2т). Менее изучена роль наследственности в другом патогенетическом звене СД 2т – генетических дефектах  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Считается, что генетический полиморфизм гена TCF7L2 влияет на количество и функциональную активность  $\beta$ -клеток. Цель исследования заключалась в изучении полиморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 и его ассоциаций с показателями углеводного и липидного профилей у пациентов с ГБ и СД 2т. Установлена ассоциация генотипов Т/Т и С/Т полиморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 с развитием СД 2т. Пациенты с генотипом Т/Т и С/Т TCF7L2 имели более выраженные нарушения углеводного и липидного спектра, чем пациенты с генотипом С/С. У пациентов с СД 2т при генотипе Т/Т установлены достоверно более высокие уровни триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности, а также достоверно ниже индекс массы тела и уровни холестерина липопротеидов высокой плотности, чем при других генотипах.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, генетический полиморфизм TCF7L2, гипертоническая болезнь, инсулинорезистентность.

UDC 616. 12 – 008. 331. 1 – 06: 616. 379 – 008. 64] – 056. 7 – 008. 9

### Contribution of TCF7L2 Gene Polymorphism in the Development of Type 2 Diabetes

Shalimova A. S.

**Abstract.** Nowadays one of the worldwide popular medical studies is the study of the genes responsible for the development of insulin resistance, which is an important part in the formation of type 2 diabetes (DM2). Meanwhile the role of heredity in another pathogenetic link of DM2 – genetic defects in  $\beta$ -cells of the pancreas is still less studied. It is believed that gene polymorphism Transcription Factor 7-Like 2 (TCF7L2) affects the amount and functional activity of the  $\beta$ -cells.

The aim of this study was to investigate the gene polymorphism TCF7L2 and its associations with indicators of carbohydrate and lipid profiles in patients with DM2 and essential hypertension (EH).

The main study group consisted of 252 patients of Ukrainian population with DM2 average severity in combination with EH stage II, grade 2 in age from 45 to 60 years. The comparison group consisted of 70 patients with EH without DM2. Determined carbohydrate and lipid profiles, insulin resistance (IR) assessed by HOMA index, conducted genotyping of polymorphic marker rs7903146 gene TCF7L2.

Were identified three genotypes of TCF7L2 gene by polymorphism rs7903146 (C/C, C/T and T/T). The distribution of allele frequencies corresponded Hardy-Weinberg law.

As a result, the study found that the patients of the main group took place following distribution of genotypes TCF7L2: in 46.8% of the patients with EH and concomitant DM2 observed heterozygote genotype C/T, and in 17.1% observed homozygous genotype T/T. Genotype C/C was established only one-third (36.1%) patients of the main group, while more than half (54.3%) comparison group had this variant of genotype ( $p < 0,01$ ).

The allele T, which according to some researchers associated with the development of DM2, was established in significantly ( $p < 0,05$ ) more cases of patients of the main group compared to the group of patients without DM2.

The analysis of carbohydrate and lipid profiles showed that in both groups of patients in the presence of genotypes T/T and C/T observed higher levels of glucose and HbA1c, than in patients with genotype C/C ( $p < 0,01$ ).

HOMA index in patients with genotype T/T as in the main, and in the comparison group was significantly ( $p < 0,05$ ) lower than those with C/C genotype TCF7L2.

In patients of the main group with genotype T/T established significantly ( $p < 0,01$ ) higher levels of triglycerides and LDL cholesterol, and significantly ( $p < 0,05$ ) lower levels of HDL cholesterol than the patients with genotype C/C.

BMI in patients with DM2 and genotype T/T was significantly lower than in other variants of genotypes ( $p < 0,05$ ).

**Conclusions.** We established the association of allele T polymorphic marker rs7903146 TCF7L2 gene with the development of DM2 in Ukrainian population of the patients. The patients with genotype T/T and C/T of TCF7L2 gene were more pronounced carbohydrate and lipid profile than patients with genotype C/C. The patients with DM2 and genotype T/T set significantly higher levels of triglycerides and LDL cholesterol, and significantly lower BMI and HDL cholesterol levels than the patients with genotype C/C.

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

*Рецензент – проф. Бобирьова Л. Є.*

*Стаття надійшла 23. 12. 2014 р.*