

УДК 616.379-008.64-092: 575.191

DOI: 10.22141/2224-0721.13.1.2017.96763

Буряковская А.А., Исаева А.С.

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков, Украина

## Сахарный диабет: роль генетических факторов в развитии заболевания

For cite: Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2017;13:85-94. doi: 10.22141/2224-0721.13.1.2017.96763

**Резюме.** В данной работе представлен анализ исследований, посвященных генетике сахарного диабета 2-го типа. Проанализированы литературные источники последних лет. Освещена роль однонуклеотидных полиморфизмов в генах, ассоциированных с развитием сахарного диабета. Также обсуждается роль факторов окружающей среды в развитии сахарного диабета и возможность использования данных генетических исследований в практике.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа; генетика; инсулинорезистентность; дисфункция бета-клеток

Сахарный диабет (СД) и его осложнения являются одной из серьезных медико-социальных и экономических проблем современного здравоохранения. Известно, что СД увеличивает общую смертность в 2–3 раза, риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда — в 2 раза, патологии почек — в 17 раз; артериальной гипертензии (АГ) — более чем в 3 раза; гангрены нижних конечностей — в 20 раз. СД на первом месте среди причин слепоты [77, 102].

Выделяют ряд факторов риска, способствующих развитию СД 2-го типа. Лидирующее место занимают избыточный вес и ожирение, прежде всего его абдоминальная форма. Так, при наличии ожирения I ст. риск развития СД увеличивается в 2 раза, II ст. — в 5 раз, III ст. — более чем в 10 раз. Также к классическим факторам риска относят АГ; возраст 45 лет и старше; расовую/этническую принадлежность (латиноамериканцы, афроамериканцы, коренные американцы и азиаты); нарушение показателей уровня глюкозы в крови натощак, нарушение толерантности к глюкозе; повышение уровня триглицеридов в крови ( $\geq 2,82$  ммоль/л) и снижение уровня липопротеинов высокой плотности ( $\leq 0,9$  ммоль/л); перенесенный гестационный диабет (диабет, впервые проявившийся во время беременности) или рождение ребенка массой более 4 кг; привычно низкая физическая активность; синдром поликистозных яичников; хронический стресс; на-

рушение циркадного ритма или недостаточное количество сна [102].

Учитывая важность проблемы, постоянно идет поиск новых факторов риска СД, которые дали бы возможность выявлять пациентов из группы риска задолго до формирования заболевания. В этом контексте все большее значение приобретают генетические исследования. Так, выявлены гены, связанные с развитием СД.

Известно, что близкие родственники больных СД 2-го типа имеют в 3 раза более высокий риск развития заболевания, чем лица, не имеющие такого родства [7]. Эпидемиологические исследования монозиготных близнецов демонстрируют высокий уровень конкордантности. В работе В. Newman et al. установлено, что в 58 % случаев брат-близнец имел СД 2-го типа, если другой брат в этой паре страдал заболеванием [9]. Еще более убедительными выглядят современные данные, представленные в 2016 году G. Willemsen et al. В рамках проекта DISCOTWIN Consortium было обследовано 35 000 пар близнецов, преимущественно из популяций Дании, Германии, Финляндии, Норвегии, Голландии, Швеции и Великобритании. В целом уровень сахарного диабета в изученной популяции соответствовал 2,6–12,3 % и зависел от возраста, индекса массы тела (ИМТ) и распространенности заболевания в данной национальной популяции. Уровень дискордантности в парах был крайне низким: у монозиготных близнецов

составил 5,1 % (варьировал от 2,9 до 11,2 %) и в гетерозиготных парах близнецов — 8 % (варьировал от 4,9 до 13,5 %). Интересным является тот факт, что частота поражения обоих близнецов СД 2-го типа всегда менее 100 %. С одной стороны, эти данные подтверждают важную роль генетической предрасположенности в развитии заболевания. В то же время не 100% уровень совпадения свидетельствует о не менее важной роли окружающей среды и индивидуальных особенностей жизни.

Изначально большое количество генетических исследований было проведено для установления причин редкой формы СД — MODY (maturity onset of diabetes of the young) [17]. Выявлено несколько генов-кандидатов, отвечающих за развитие данной формы диабета. В соответствии с носительством тех или иных мутаций и построена классификация диабета MODY. Так, диабет MODY1 связывают с носительством гена HNF4A (hepatocyte nuclear factor 1-a); MODY2 — с мутацией GCK (glucokinase); MODY3 — с мутацией в гене HNF1A (hepatocyte nuclear factor 4-a); MODY4 — с генетическим фактором IPF1 (insulin promoter factor-1); MODY5 — с мутацией гена HNF1B (hepatocyte nuclear factor 1-b) и MODY6 — с фактором NEUROD1 (neurogenic differentiation factor 1) [15]. Диабет MODY является редкой формой заболевания, носительство мутаций, определяющих его развитие, также не является широко распространенным. Требуемым объяснением фактом является то, что мутации, которые связывают с развитием диабета MODY, достаточно часто определяют и у здоровых лиц [18]. Тем не менее эти генетические исследования стимулировали ученых к поиску генетических факторов, ответственных за развитие СД 2-го типа. Также было выявлено, что некоторые из приведенных мутаций могут способствовать и развитию СД 2-го типа.

Определение генетической предрасположенности к СД 2-го типа является чрезвычайно трудной задачей, так как существует множество генов, которые потенциально могут быть ответственными за развитие заболевания. Также пребывание в тех или иных условиях окружающей среды может способствовать развитию или предотвращать становление СД 2-го типа. Следует также учитывать, что каждый из генов может иметь достаточно ограниченный вклад в развитие СД. Кроме того, программа Genome-wide association studies (GWAS) показала существование значительных межнациональных различий в распространенности тех или иных полиморфных локусов и их вкладе в формирование заболевания [75]. К генам-кандидатам, связанным с развитием СД 2-го типа, отнесли: CAPN10, PPARG, KCNJ11, ABCG8, HNF1A, HNF4A, GCK, PC-1/ENPPI, IRS, RTPN1, LMNA, TCF7L2 [24]. Проведение GWAS позволило выделить более 38 полиморфных локусов, ассоциированных с СД [77], которые ассоциированы с развитием СД 2-го типа. Наиболее изученными среди них являются: HHEX, CDKN2A/2B, IGF2BP2, SLC30A8, CDKAL1, HMGGA2, KCNQ1 и NOTCH-ADAM3 [28]. Следует подчеркнуть, что

для большинства этих генов показана прежде всего связь с развитием ожирения, которое, в свою очередь, способствует становлению СД [28].

В целом гены, ассоциированные с СД 2-го типа, могут быть разделены на несколько групп: гены, связанные с дисфункцией бета-клеток, с инсулинорезистентностью (ИР), и гены, у которых выявлена ассоциация с СД 2-го типа, но точные молекулярные механизмы еще не установлены. Данная классификация является условной, следует помнить, что у одного и того же пациента могут отмечаться изменения в разных группах генов.

Установлена связь между полиморфными локусами генов, кодирующих синтез белков *KCNJ11* и *KCNQ1*. Оба протеина участвуют в формировании АТФ-зависимых калиевых каналов. Ген *KCNJ11* кодирует белок Kir 6.2, одну из двух субъединиц АТФ-зависимого калиевого канала [103, 104]. Белок Kir 6.2 вместе с рецептором к сульфанилмочевине формируют АТФ-зависимый калиевый канал [1]. Повышение уровня глюкозы в крови приводит к повышению уровня АТФ и к уменьшению проницаемости этого канала, мембранный потенциал снижается, а поступление ионов  $Ca^{2+}$  в клетку увеличивается, что, в свою очередь, приводит к увеличению секреции гранул с инсулином [19]. Мутация в гене *KCNJ11*, которая заключается в замене в 23-м кодоне глутамата на лизин (*Gly23Lys*), приводит к изменениям в структуре белка Kir 6.2 и нарушениям функционирования канала — канал не закрывается в присутствии АТФ, глюкозы, мембрана остается поляризованной, и секреции инсулина не происходит. Исследования показали, что полиморфный маркер *rs5219* (*Gly23Lys*) этого гена ассоциирован с СД 2-го типа. Показана ассоциация между носительством рецессивной аллели и развитием СД 2-го типа в китайской популяции [45]. В то же время N.M. Phani et al. в своем исследовании доказали наличие связи между развитием СД и носительством полиморфного локуса *Gly23Lys* для популяции Восточной Азии и общей (глобальной) популяции. При этом исследователи не подтвердили наличие подобных закономерностей для популяции Южной Азии [4]. Приведенные данные демонстрируют наличие межнациональных отличий в роли генетических маркеров и необходимость отдельных исследований в каждой популяции. Достаточно интересной представляется работа S.A. Greeley et al. Ученые выявили при морфологическом исследовании поджелудочной железы ребенка, больного СД и носителя мутации, часть сохранных, нормально функционирующих бета-клеток. Исследователи делают вывод, что существует механизм, который при наличии мутации позволяет сохранять часть бета-клеток полноценно функционирующими [5]. Известно, что у носителей СС-генотипа полиморфного локуса *rs5219* в меньшей степени проявляется протекторный эффект кофе. Эти данные были получены при обследовании корейской популяции [6].

Ген *KCNQ1* кодирует  $\alpha$ -субъединицу калиевого канала. Возможный механизм действия связан

с нарушением деполяризации клеточной мембраны и уменьшением секреции инсулина, однако точный молекулярный механизм не изучен [105, 106]. Установлена ассоциация мутации в этом гене с частотой развития гипертензивной болезни у больных СД 2-го типа [21]. Также установлена связь между полиморфизмом в локусе *rs2237892*, гена, кодирующего *KCNQ1*, и частотой микроваскулярных осложнений у больных СД 2-го типа [22]. Также показано, что носительство ТТ-варианта полиморфного локуса *rs2237892* ассоциировано с развитием ранней ИБС у больных СД 2-го типа [23].

Ген *ABCC8* кодирует рецептор к сульфонилмочевине, который представляет из себя белок, относящийся к семейству АТФ-связывающих кассетных транспортеров, и также может быть ответственен за развитие СД 2-го типа. Установлено более 10 мутаций этого гена, которые могут быть ассоциированы с гиперинсулинемией [46]. Доказана связь между риском развития СД 2-го типа и носительством полиморфного локуса *S1369A* гена *ABCC8* [44]. В то же время ряд авторов продемонстрировали сцепленность наследования полиморфных вариантов *KCNJ11* и *ABCC8*, ответственных за наследование СД [7].

Ген *PPARG2* кодирует рецептор пролифератора пероксисом гамма 2-го типа (*PPARG2*), который принадлежит к суперсемейству ядерных рецепторов, входящих в группу факторов транскрипции. Его активация и связывание с ретиноидным рецептором X формируют гетеродимер, взаимодействующий со специфическими последовательностями ДНК, которые кодируют белки, участвующие в метаболизме липидов и глюкозы. Активация *PPARG2* приводит к дифференцировке адипоцитов, способствуя ускорению процессов адипогенеза, участвует в регуляции обмена жирных кислот [29]. Аллель *pro12Ala* является генетическим маркером, для которого связь с риском развития ИР и СД наиболее доказана для различных популяций [32]. В то же время для камерунцев эта ассоциация не подтверждена [38]. Также не установлена связь между носительством *pro12Ala* и нарушениями метаболизма глюкозы и липидов в шведской популяции [40]. При этом хотя связь между генетическим полиморфизмом *PPARG2* и развитием СД существует, ряд авторов рассматривают ее как вторичную по отношению к изменениям функционирования адипоцитов [33]. Показана также зависимость между эффективностью применения пиоглитазона у больных СД и носительством *Pro12Ala* [37]. Установлено, что лица, гомозиготные по *Pro12Pro*, имеют большую резистентность к инсулину, у них также выше риск ожирения и СД 2-го типа. Т. Yates et al. в своей работе показали, что гомозиготы по *Ala12Ala* более чувствительны к физической нагрузке и у них в меньшей степени формируется ИР. Подобная связь установлена также у 18 % лиц — носителей *Pro12Ala* [30]. Результаты обследования бразильской популяции, представленные V. Tavares et al., также продемонстрировали, что носители аллели

*Ala12* полиморфного локуса являются более чувствительными к инсулину [31]. Показана связь между полиморфизмом гена *PPARG2* и резистентностью к терапии СД 2-го типа [59].

Также с риском развития СД 2-го типа связывают *HHEX* ген [52]. Ген *HHEX* (hematopoietically expressed homeobox) кодирует фактор транскрипции, отвечая за дифференцировку ряда органов: структур мозга, печени, поджелудочной железы, щитовидной железы и др. [10, 47]. У взрослых селективно экспрессируется в дельта-клетках поджелудочной железы, ответственных за секрецию соматостатина. Сниженный уровень соматостатина может вызвать нарушения функционирования панкреатинной системы и, как следствие, снижение выброса инсулина бета-клетками поджелудочной железы [49]. A. Jonsson et al. показывают, что носители определенных полиморфных вариантов гена *HHEX* имеют более высокие уровни глюкозагона и глюкозы [51]. В то же время A.S. Dimas et al. данный фактор связывают с риском развития СД 2-го типа и полагают, что наличие определенных полиморфизмов нарушает как чувствительность к инсулину, так и его секрецию вне зависимости от уровня глюкозы [50].

*CAPN10* рассматривают как один из генов-кандидатов, ответственных за риск развития СД, в том числе гестационного [2]. Метаанализ S.T. Yan et al. позволяет утверждать, что с С-аллелью полиморфного локуса *rs2975760* ассоциировано развитие заболевания [63]. Более поздние исследования, проведенные в Южной Америке, позволили выделить 19 полиморфных локусов, с которыми может быть связано развитие заболевания [62]. *CAPN10* кодирует синтез кальцийзависимых цистеиновых протеаз, которые принимают участие в реализации апоптоза и могут способствовать развитию СД как 1-го, так и 2-го типа. Помимо апоптоза, каспазная система участвует также в регуляции процессов экзоцитоза, ремоделировании цитоскелета клетки, регуляции функции митохондрий [67]. Повышенная физическая активность и снижение массы тела способствуют снижению активности каспазной системы [66]. Метаанализ, представленный R. Sharma et al., демонстрирует ассоциацию между риском носительства DD-генотипа полиморфного локуса *CAPN10 I/D* и СД 2-го типа [57]. Носительство определенных полиморфизмов связано также с развитием низкого ответа на терапию СД [Costa V.]. Развитие СД у носителей определенных полиморфизмов гена *CAPN10* достаточно значимо определяется влиянием окружающей среды, образа жизни и активностью других генов [61].

Гены *CDKN2A/CDKN2B*, кодирующие ингибиторы циклинзависимых киназ (*CDK4* и *CDK6*), также могут отвечать за риск развития СД 2-го типа [68]. Ингибиторы циклинзависимых киназ входят в семейство белков, регулируемых циклином, концентрация последнего изменяется в зависимости от фазы клеточного цикла. Эти белки участвуют в регуляции клеточного цикла, пролиферации и дифференциации клеток, включая бета-клетки. Какой



именно механизм формирования СД у носителей мутации в гене, не известно, но исследования демонстрируют повышенную секрецию инсулина у мутантных особей [10, 73]. Показана связь между носительством определенных полиморфных локусов (rs2518719) этих генов, СД и раком поджелудочной железы [71].

*TCF7L2* является геном-кандидатом, связанным с развитием СД 2-го типа [26]. Данный ген кодирует синтез ядерного рецептора  $\beta$ -катенина. Этот белок является активатором Wnt-сигнального пути. Белки Wnt-сигнального пути играют центральную роль в нормальном эмбриогенезе, делении и дифференцировке клеток. Было показано, что взаимодействие *TCF7L2* ядерного рецептора с белками Wnt-сигнального пути регулирует секрецию проглюкагона, что, в свою очередь, определяет глюкозоиндуцированную секрецию инсулина и регулирует созревание бета-клеток поджелудочной железы из полипотентных стволовых клеток. Также взаимодействие *TCF7L2* ядерного рецептора с белками Wnt-сигнального пути играет важную роль в адипогенезе и дифференцировке клеток жировой ткани. Ген *TCF7L2* экспрессируется практически во всех органах и тканях. Y. Tong et al. в своей работе выделили четыре полиморфных локуса, ассоциированные с возникновением СД 2-го типа, и полагают, что полиморфизм в гене *TCF7L2* ответственен за один из пяти случаев развития СД. Установлена связь между носительством TT-генотипа полиморфного локуса rs7903146 гена *TCF7L2* и развитием СД в китайской популяции [81]. Для этого же полиморфного локуса показана связь с риском развития рака груди у женщин, страдающих СД [83]. Выявлена связь между носительством полиморфизмов *TCF7L2* (rs7903146, rs12255372 и rs7901695) и развитием гестационного диабета [80]. Тем не менее ученые настаивают на необходимости дальнейших исследований, которые установят роль данных полиморфизмов и влияние окружающей среды и образа жизни в развитии заболевания [27].

Ген *WSF1* — ген вольфрамина — кодирует трансмембранный белок мембран эндоплазматического ретикулума. Он участвует в регуляции гомеостаза ионов кальция. Нарушения в структуре белка могут приводить к нарушению кальциевого гомеостаза, что, в свою очередь, нарушает секрецию инсулина бета-клетками [106]. Полиморфный маркер rs1801214 гена *WSF1* ассоциирован с развитием СД 2-го типа. Подтверждена также связь между данным полиморфизмом и развитием СД у американцев африканского происхождения [79]. Связывают с носительством мутации в этом гене происхождение синдрома Вольфрама: аутосомно-рецессивно наследуемой патологии, включающей СД, прогрессирующую атрофию зрительного нерва, нейросенсорную тугоухость и центральную форму несахарного диабета [78].

Ген *ADIPOQ*, кодирующий синтез адипонектина, белка, который регулирует чувствительность тканей к инсулину, также связывают с риском

развития СД [107–109]. При обследовании шведской популяции выявлена связь между наличием СД и полиморфными локусами гена — 11426(A/G) и 11377(G/C). Также пациенты с CC- и CG-генотипами полиморфного локуса 11377(G/C) имели более высокий ИМТ при сравнении с носителями GG-генотипа [87]. F. Vasseur et al. показали связь между носительством полиморфизмов 11391 и 11377 и уровнем адипонектина. В то же время взаимосвязи с индексами ИР установлено не было [88]. Локус 11426 связывают как с предрасположенностью к СД, так и с уровнем адипонектина [89]. Установлена ассоциация между полиморфизмом в локусе rs266729 и СД в иранской популяции [84]. Полагают, что rs182052 может быть связан с низким уровнем адипонектина и, как следствие, развитием СД 2-го типа [85]. В то же время не было выявлено связи между полиморфными локусами гена и развитием СД при изучении жителей Бахрейна [86].

Наличие полиморфизма или мутаций в гене, кодирующем синтез рецепторов к мелатонину, связывают также с риском развития СД [90]. Рецепторы к мелатонину обнаружены в различных органах, в том числе и в островках поджелудочной железы [92]. Низкий уровень мелатонина может способствовать развитию СД. В основе лежит циркадный характер секреции инсулина. В норме уровень инсулина наиболее низкий ночью, когда повышается уровень мелатонина. Нарушение циркадного ритма может способствовать и нарушению секреции инсулина [91]. Синтез рецептора к мелатонину 1B кодирует ген *MTNR1B*. V. Lyssenko с соавт. показали, что однонуклеотидный полиморфизм rs10830963 гена *MTNR1B* достоверно связан с повышением уровня глюкозы натощак и снижением секреции инсулина [102].

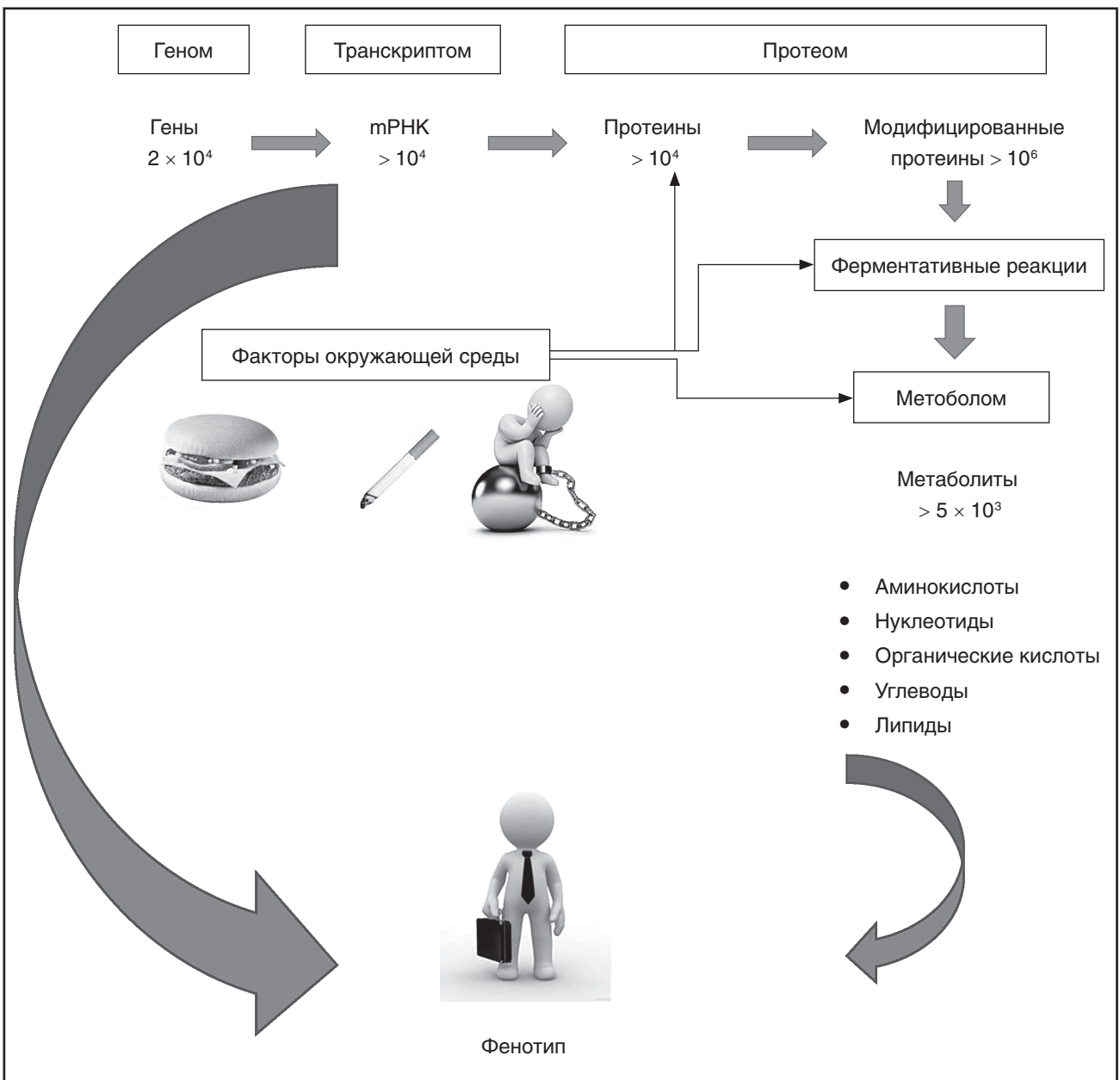
В работе R. Hardeland et al. также подтверждается связь между носительством полиморфизма в локусе rs10830963 и развитием метаболического синдрома. Авторы также говорят о возможной гиперэкспрессии аллели с возрастом [93]. Прием пищи ночью, когда уровень мелатонина достаточно высокий, а инсулина — низкий, может быть более опасен для носителей полиморфизма в локусе rs10830963 *MTNR1B* [94].

Ионы цинка являются жизненно необходимыми для обеспечения нормального хранения и секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы [97]. В секреторных гранулах инсулин, соединяясь с ионами цинка, образует кристаллические гексамерные агрегаты. Ген *SLC30A8* кодирует трансмембранный белок-транспортер ионов цинка типа 8 (ZnT-8). ZnT-8 выполняет функцию канала, через который ионы  $Zn^{2+}$  поступают в секреторные везикулы [96, 110–113]. По данным метаанализа, включившего 46 исследований, однонуклеотидный полиморфизм rs13266634 гена *SLC30A8* ассоциирован с риском развития СД 2-го типа. Данная закономерность показана для африканской, европейской и азиатской популяций [98]. T. Wang et al. продемонстрировали, что набор веса во время беременности

может модифицировать экспрессию SLC30A8 и способствовать развитию СД 2-го типа [95].

Безусловно, невозможно обсудить все возможные генетические факторы, способствующие развитию СД 2-го типа, в одной статье. Мы привели выше наиболее изученные гены и варианты однонуклеотидных полиморфизмов. База научных данных о генетических факторах, способствующих развитию СД или ассоциированных с ним, постоянно пополняется. Появляется все больше исследований по изучению фармакогеномики противодиабетических препаратов. В то же время в действующих рекомендациях не меньше по сравнению с наследственностью значение отдается образу жизни и поведенческим факторам риска. При интерпретации результатов генетических исследований с клинической точки зрения и применения их в практике

возникает всегда ряд сложностей. Известно, что экспрессия того или иного гена не полностью коррелирует с уровнем белка [99]. При этом следует помнить, что если набор генов у человека постоянный, то набор белков постоянно изменяется и, в свою очередь, значительно зависит от влияния окружающей среды. Например, S. Lee et al. продемонстрировали изменение определенных mRNK под влиянием регулярных физических тренировок [100]. В экспериментальной работе Y.Y. Ren et al. показано изменение уровней транскрипции под влиянием физических нагрузок [101]. Ряд факторов окружающей среды и нашего поведения могут приводить к усилению или подавлению синтеза тех или иных белков. Кроме того, при оценке «энергетического гомеостаза» (важной составляющей которого является метаболизм глюкозы) следует учитывать не только



**Рисунок 1. Соотношение между генетической информацией, протеинами и их превращением, метаболитами, фенотипом и окружающей средой**

генетические варианты и белки, но также и метаболиты — одиночные аминокислоты, нуклеотиды, уровни сахаров и липидов. Все низкомолекулярные метаболиты с массой менее 1500 Da называют метаболомом. Последняя составляющая является «быстрым снимком» происходящих в организме метаболических процессов. На рис. 1 представлено соотношение между генетической информацией, протеинами и их превращением, метаболитами, фенотипом и окружающей средой.

Поэтому полагаться исключительно на данные генетических исследований при изучении причин возникновения, а следовательно, и профилактики СД является неправомерным. В то же время знание результатов генетических исследований позволит лучше понимать природу заболевания.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## References

- McTaggart JS, Clark RH, Ashcroft FM. The role of the KATP channel in glucose homeostasis in health and disease: more than meets the islet. *J Physiol.* 2010;588(Pt 17):3201-9. doi: 10.1113/jphysiol.2010.191767.
- Li YY. The KCNJ11 E23K gene polymorphism and type 2 diabetes mellitus in the Chinese Han population: a meta-analysis of 6,109 subjects. *Mol Biol Rep.* 2013;40(1):141-6. doi: 10.1007/s11033-012-2042-9. Epub 2012 Oct 11.
- Zhou D., Zhang D, Liu Y et al. The E23K variation in the KCNJ11 gene is associated with type 2 diabetes in Chinese and East Asian population. *J Hum Genet.* 2009;54(7):433-5. doi: 10.1038/jhg.2009.54. Epub 2009 Jun 5.
- Phani NM, Guddattu V, Bellampalli R et al. Population specific impact of genetic variants in KCNJ11 gene to type 2 diabetes: a case-control and meta-analysis study. *PLoS One.* 2014;9(9):e107021. doi: 10.1371/journal.pone.0107021. eCollection 2014.
- Greeley SA, Zielinski MC, Poudel A et al. Case Report: Preservation of Reduced Numbers of Insulin-Positive Cells in Sulfonylurea-Unresponsive KCNJ11-related Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;jc20162826. [Epub ahead of print]
- Lee JK, Kim K, Ahn Y, Yang M, Lee JE. Habitual coffee intake, genetic polymorphisms, and type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(5):595-601. doi: 10.1530/EJE-14-0805. Epub 2015 Mar 9.
- Florez JC, Hirschhorn J, Altshuler D. The inherited basis of diabetes mellitus: implications for the genetic analysis of complex traits. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2003;4:257-91.
- Rotter J, Vadheim CM, Raffel LJ, Rimo DL. Genetics, diabetes mellitus heterogeneity, and coronary heart disease. *Prog Clin Biol Res.* 1984;147:445-78.
- Newman B, Selby JV, King MC, Slemenda C, Fabsitz R, Friedman GD. Concordance for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia.* 1987;30(10):763-8.
- Maggie MH, Piriya Y, Kwan YC, Subashini K, James DJ, Clee SM. Diabetes genes identified by genome-wide association studies are regulated in mice by nutritional factors in metabolically relevant tissues and by glucose concentrations in islets. *BMC Genet.* 2013;14:10. doi: 10.1186/1471-2156-14-10.
- Willemsen G., Ward KJ, Bell CG et al. The Concordance and Heritability of Type 2 Diabetes in 34,166 Twin Pairs From International Twin Registers: The Discordant Twin (DISCOTWIN) Consortium. *Twin Res Hum Genet.* 2015;18(6):762-71. doi: 10.1017/thg.2015.83.
- Welsh KM. Maturity-Onset Diabetes of the Young: A Genetic Form of Diabetes in Children. *J Pediatr Nurs.* 2017 Jan-Feb;32:89-90. doi: 10.1016/j.pedn.2016.11.003.
- Froguel P, Zouali H, Vionnet N et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;328(10):697-702.
- Antosik K, Gnyś P, Jarosz-Chobot P, Myśliwiec M, Szadkowska A, Malecki M, Młynarski W, Borowiec M. An analysis of the sequence of the BAD gene among patients with maturity-onset diabetes of the young (MODY). *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017 Jan 1;30(1):97-100. doi: 10.1515/jpem-2016-0239.
- Szopa M, Ludwig-Gałęzowska A, Radkowski P et al. Genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing in patients with maturity-onset diabetes of the young. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(11):845-51. Epub 2015 Nov 9.
- Brahm AJ, Wang G, Wang J, McIntyre AD, Cao H, Ban MR, Hegele RA. Genetic Confirmation Rate in Clinically Suspected Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Can J Diabetes.* 2016;40(6):555-560. doi: 10.1016/j.cjcd.2016.05.010. Epub 2016 Sep 12.
- Althari S, Gloyn AL. When is it MODY? Challenges in the Interpretation of Sequence Variants in MODY Genes. *Rev Diabet Stud.* 2015;12(3-4):330-48. doi: 10.1900/RDS.2015.12.330. Epub 2016 Feb 10.
- Bonfanti DH, Alcazar LP, Arakaki PA, Martins LT, Agustini BC, de MoraesRego FG, Frigeri HR. ATP-dependent potassium channels and type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem.* 2015;48(7-8):476-82. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.12.026. Epub 2015 Jan 10.
- Riedel MJ, Boora P, Steckley D, de Vries G, Light PE. Kir6.2 polymorphisms sensitize beta-cell ATP-sensitive potassium channels to activation by acyl CoAs: a possible cellular mechanism for increased susceptibility to type 2 diabetes? *Diabetes.* 2003;52(10):2630-5.
- Huang KC, Li TM, Liu X et al. KCNQ1 Variants Associate with Hypertension in Type 2 Diabetes and Affect Smooth Muscle Contractility In Vitro. *J Cell Physiol.* 2017. doi: 10.1002/jcp.25775. [Epub ahead of print]
- Zhang W, Wang H, Guan X, Niu Q, Li W. Variant rs2237892 of KCNQ1 Is Potentially Associated with Hypertension and Macrovascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus in A Chinese Han Population. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2015;13(6):364-70. doi: 10.1016/j.gpb.2015.05.004. Epub 2015 Dec 8.
- Chen Z, Zhang X, Ma G, Qian Q, Yao Y. Association study of four variants in KCNQ1 with type 2 diabetes mellitus and premature coronary artery disease in a Chinese population. *Mol Biol Rep.* 2010;37(1):207-12. doi: 10.1007/s11033-009-9597-0. Epub 2009 Jul 3.
- Singh S. The genetics of type 2 diabetes mellitus: A review. *J Sci Res.* 2011;55:35-48.
- Pranavchand R, Reddy BM. Genomics era and complex disorders: Implications of GWAS with special reference to coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, and cancers. *J Postgrad Med.* 2016;62(3):188-98. doi: 10.4103/0022-3859.186390.



25. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2006;38(3):320-3.
26. Tong Y, Lin Y, Zhang Y, Yang J, Zhang Y, Liu H, Zhang B. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BMC Med Genet.* 2009;10:15. doi: 10.1186/1471-2350-10-15.
27. Ali O. Genetics of type 2 diabetes. *World J Diabetes.* 2013;4(4):114-23.
28. Ambati S, Yu P, McKinney EC, Kandasamy MK, Hartzell D, Baile CA, Meagher RB. Adipocyte nuclei captured from VAT and SAT. *BMC Obes.* 2016;3:35. doi: 10.1186/s40608-016-0112-6. eCollection 2016.
29. Yates T, Davies MJ, Henson J et al. Effect of the PPAR $\gamma$ 2 Pro12Ala Polymorphism on Associations of Physical Activity and Sedentary Time with Markers of Insulin Sensitivity in Those with an Elevated Risk of Type 2 Diabetes. *PLoS One.* 2015;10(5):e0124062. doi: 10.1371/journal.pone.0124062. eCollection 2015.
30. Tavares V, Hirata RD, Rodrigues AC et al. Association between Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma2 gene and insulin sensitivity in Brazilian patients with type-2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7(5):605-11.
31. Tönjes A, Stumvoll M. The role of the Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10(4):410-4.
32. Stumvoll M, Häring H. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala polymorphism. *Diabetes.* 2002;51(8):2341-7.
33. Celi FS, Shuldiner AR. The role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes and obesity. *Curr Diab Rep.* 2002;2(2):179-85.
34. Majid M, Masood A, Kadla SA, Hameed I, Ganai BA. Association of Pro12Ala Polymorphism of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma 2 (PPAR $\gamma$ 2) Gene with Type 2 Diabetes Mellitus in Ethnic Kashmiri Population. *Biochem Genet.* 2016. [Epub ahead of print]
35. Malecki MT, Frey J, Klupa T, Skupien J, Walus M, Mlynarski W, Sieradzki J. The Pro12Ala polymorphism of PPAR-gamma2 gene and susceptibility to type 2 diabetes mellitus in a Polish population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;62(2):105-11.
36. Priya SS, Sankaran R, Ramalingam S, Sairam T, Somsundaram LS. Genotype Phenotype Correlation of Genetic Polymorphism of PPAR Gamma Gene and Therapeutic Response to Pioglitazone in Type 2 Diabetes Mellitus- A Pilot Study. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(2):FC11-4. doi: 10.7860/JCDR/2016/16494.7331. Epub 2016 Feb 1.
37. Mato EP, Pokam-Fosso PE, Atogho-Tiedeu B et al. The Pro12Ala polymorphism in the PPAR- $\gamma$ 2 gene is not associated to obesity and type 2 diabetes mellitus in a Cameroonian population. *BMC Obes.* 2016;3:26. doi: 10.1186/s40608-016-0104-6. eCollection 2016.
38. Kasim NB, Huri HZ, Vethakkan SR, Ibrahim L, Abdullah BM. Genetic polymorphisms associated with overweight and obesity in uncontrolled Type 2 diabetes mellitus. *Biomark Med.* 2016;10(4):403-15. doi: 10.2217/bmm-2015-0037. Epub 2016 Mar 21.
39. Montagnana M, Fava C, Nilsson PM et al. The Pro12Ala polymorphism of the PPAR $\gamma$  gene is not associated with the metabolic syndrome in an urban population of middle-aged Swedish individuals. *Diabet Med.* 2008;25(8):902-8. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02510.x.
40. Tellechea ML, Aranguren F, Pérez MS, Cerrone GE, Frechtel GD, Taverna MJ. Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene is associated with metabolic syndrome and surrogate measures of insulin resistance in healthy men: interaction with smoking status. *Circ J.* 2009;73(11):2118-24. Epub 2009 Sep 10.
41. Sokolova EA, Bondar IA, Shabelnikova OY, Pyankova OV, Filipenko ML. Replication of KCNJ11 (p.E23K) and ABCC8 (p.S1369A) Association in Russian Diabetes Mellitus 2 Type Cohort and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(5):e0124662. doi: 10.1371/journal.pone.0124662. eCollection 2015.
42. Florez JC, Burt N, de Bakker P et al. Haplotype structure and genotype-phenotype correlations of the sulfonylurea receptor and the islet ATP-sensitive potassium channel gene region. *Diabetes.* 2004;53(5):1360-8.
43. Andrikopoulos S, Fam BC, Holdsworth A et al. Identification of ABCC8 as a contributory gene to impaired early-phase insulin secretion in NZO mice. *J Endocrinol.* 2016;228(1):61-73. doi: 10.1530/JOE-15-0290. Epub 2015 Oct 22.
44. Haghvirdizadeh P, Mohamed Z, Abdullah NA, Haghvirdizadeh P, Haerian MS, Haerian BS. KCNJ11: Genetic Polymorphisms and Risk of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2015;2015:908152. doi: 10.1155/2015/908152. Epub 2015 Sep 13.
45. Rozenkova K, Malikova J, Nessa A et al. High Incidence of Heterozygous ABCC8 and HNF1A Mutations in Czech Patients With Congenital Hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):E1540-9. doi: 10.1210/jc.2015-2763. Epub 2015 Oct 2.
46. Martinez Barbera JP, Clements M, Thomas P, Rodriguez T, Meloy D, Kioussis D, Beddington RS. The homeobox gene Hex is required in definitive endodermal tissues for normal forebrain, liver and thyroid formation. *Development.* 2000;127(11):2433-45. PMID: 10804184.
47. Rothová M, Hölzespies JJ, Livigni A, Villegas SN, Brickman JM. Differentiation of Mouse Embryonic Stem Cells into Ventral Foregut Precursors. *Curr Protoc Stem Cell Biol.* 2016;36:1G.3.1-12. doi: 10.1002/9780470151808.sc01g03s36.
48. Zhang J, McKenna LB, Bogue CW, Kaestner KH. The diabetes gene Hhex maintains  $\delta$ -cell differentiation and islet function. *Genes Dev.* 2014;28(8):829-34. doi: 10.1101/gad.235499.113.
49. Dimas AS, Lagou V, Barker A et al. MAGIC Investigators. Impact of type 2 diabetes susceptibility variants on quantitative glycemic traits reveals mechanistic heterogeneity. *Diabetes.* 2014;63(6):2158-71. doi: 10.2337/db13-0949. Epub 2013 Dec 2.
50. Jonsson A, Ladenvall C, Ahluwalia TS et al. Effects of common genetic variants associated with type 2 diabetes and glycemic traits on  $\alpha$ - and  $\beta$ -cell function and insulin action in humans. *Diabetes.* 2013;62(8):2978-83. doi: 10.2337/db12-1627. Epub 2013 Apr 4.
51. Ali S, Nafis S, Kalaiarasan P, Rai E, Sharma S, Bamezai RN. Understanding Genetic Heterogeneity in Type 2 Diabetes by Delineating Physiological Phenotypes: SIRT1 and its Gene Network in Impaired Insulin Secretion. *Rev Diabet Stud.* 2016;13(1):17-34. doi: 10.1900/RDS.2016.13.17. Epub 2016 May 10.
52. Hindy G, Mollet IG, Rukh G, Ericson U, Orho-Melander M. Several type 2 diabetes-associated variants in genes annotated to WNT signaling interact with dietary fiber in relation to incidence of type 2 diabetes. *Genes Nutr.* 2016;11:6. doi: 10.1186/s12263-016-05. eCollection 2016.

53. Kong X, Xing X, Hong J, Zhang X, Yang W. Genetic variants associated with lean and obese type 2 diabetes in a Han Chinese population: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(23):e3841. doi: 10.1097/MD.0000000000003841.
54. Fan R, Wang Y, Chiu CY et al. Meta-analysis of Complex Diseases at Gene Level with Generalized Functional Linear Models. *Genetics*. 2016;202(2):457-70. doi: 10.1534/genetics.115.180869. Epub 2015 Dec 29.
55. Mansoori Y, Daraei A, Naghizadeh MM, Salehi R. The HHEX rs1111875A/G gene polymorphism is associated with susceptibility to type 2 diabetes in the Iranian population. *Mol Biol (Mosk)*. 2015;49(4):601-9. doi: 10.7868/S0026898415040126.
56. Sharma R, Matharoo K, Kapoor R, Chopra H, Bhanwer AJ. Ethnic differences in CAPN10 SNP-19 in type 2 diabetes: a North-West Indian case control study and evidence from meta-analysis. *Genet Res (Camb)*. 2013;95(5):146-55. doi: 10.1017/S0016672313000207.
57. Costa V, Federico A, Pollastro C, Ziviello C, Cataldi S, Formisano P, Ciccodicola A. Computational Analysis of Single Nucleotide Polymorphisms Associated with Altered Drug Responsiveness in Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2016;17(7):E1008. doi: 10.3390/ijms17071008.
58. Pollastro C, Ziviello C, Costa V, Ciccodicola A. Pharmacogenomics of Drug Response in Type 2 Diabetes: Toward the Definition of Tailored Therapies? *PPAR Res*. 2015;2015:415149. doi: 10.1155/2015/415149. Epub 2015 Jun 15.
59. Cui J, Xu X, Yin S, Chen F, Li P, Song C. Meta-analysis of the association between four CAPN10 gene variants and gestational diabetes mellitus. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(3):447-53. doi: 10.1007/s00404-016-4140-8. Epub 2016 Jun 21.
60. Uma Jyothi K, Reddy BM. Gene-gene and gene-environment interactions in the etiology of type 2 diabetes mellitus in the population of Hyderabad, India. *Meta Gene*. 2015;5:9-20. doi: 10.1016/j.mgene.2015.05.001. eCollection 2015.
61. Loya Méndez Y, Reyes Leal G, Sánchez González A, Portillo Reyes V, Reyes Ruvalcaba D, Bojórquez Rangel G. SNP-19 genotypic variants of CAPN10 gene and its relation to diabetes mellitus type 2 in a population of Ciudad Juárez, Mexico. *Nutr Hosp*. 2014;31(2):744-50. doi: 10.3305/nh.2015.31.2.7729.
62. Yan ST, Li CL, Tian H et al. Association of calpain-10 rs2975760 polymorphism with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(10):3800-7. eCollection 2014.
63. Li YY, Gong G, Geng HY et al. CAPN10 SNP43 G>A gene polymorphism and type 2 diabetes mellitus in the Asian population: a meta-analysis of 9353 participants. *Endocr J*. 2015;62(2):183-94. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0297. Epub 2014 Nov 8.
64. Maleki F, Haghani K, Shokouhi S, Mahmoodi K, Sayehmiri K, Mahdih N, Bakhtiyari S. A case-control study on the association of common variants of CAPN10 gene and the risk of type 2 diabetes in an Iranian population. *Clin Lab*. 2014;60(4):663-70.
65. Pandurangan M, Hwang I, Orhirbat C, Jieun Y, Cho SH. The calpain system and diabetes. *Pathophysiology*. 2014;21(2):161-7. doi: 10.1016/j.pathophys.2014.01.003. Epub 2014 Mar 14.
66. Pánico P, Salazar AM, Burns AL, Ostrosky-Wegman P. Role of calpain-10 in the development of diabetes mellitus and its complications. *Arch Med Res*. 2014;45(2):103-15. doi: 10.1016/j.arcmed.2014.01.005. Epub 2014 Feb 4.
67. Wen J, Rönn T, Olsson A et al. Investigation of type 2 diabetes risk alleles support CDKN2A/B, CDKAL1, and TCF7L2 as susceptibility genes in a Han Chinese cohort. *PLoS One*. 2010;5(2):e9153. doi: 10.1371/journal.pone.0009153.
68. Nikitin AG, Potapov VA, Brovkin AN et al. Association of the polymorphisms of the FTO, KCNJ11, SLC30A8 and CDKN2B genes with type 2 diabetes. *Mol Biol (Mosk)*. 2015;49(1):119-28.
69. Campa D, Pastore M, Gentiluomo M et al. Functional single nucleotide polymorphisms within the cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/2B region affect pancreatic cancer risk. *Oncotarget*. 2016;7(35):57011-57020. doi: 10.18632/oncotarget.10935.
70. Campa D, Capurso G, Pastore M et al. Common germline variants within the CDKN2A/2B region affect risk of pancreatic neuroendocrine tumors. *Sci Rep*. 2016;6:39565. doi: 10.1038/srep39565.
71. Kong Y, Sharma RB, Nwosu BU, Alonso LC. Islet biology, the CDKN2A/B locus and type 2 diabetes risk. *Diabetologia*. 2016;59(8):1579-93. doi: 10.1007/s00125-016-3967-7. Epub 2016 May 7.
72. Pal A, Potjer TP, Thomsen SK et al. Loss-of-Function Mutations in the Cell-Cycle Control Gene CDKN2A Impact on Glucose Homeostasis in Humans. *Diabetes*. 2016;65(2):527-33. doi: 10.2337/db15-0602. Epub 2015 Nov 5.
73. Hannou SA, Wouters K, Paumelle R, Staels B. Functional genomics of the CDKN2A/B locus in cardiovascular and metabolic disease: what have we learned from GWASs? *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(4):176-84. doi: 10.1016/j.tem.2015.01.008. Epub 2015 Mar 3.
74. Keaton JM, Cooke Bailey JN, Palmer ND et al. A comparison of type 2 diabetes risk allele load between African Americans and European Americans. *Hum Genet*. 2014;133(12):1487-95. doi: 10.1007/s00439-014-1486-5. Epub 2014 Oct 2.
75. Shi J, Park JH, Duan J et al. MGS (Molecular Genetics of Schizophrenia) GWAS Consortium; GECCO (The Genetics and Epidemiology of Colorectal Cancer Consortium); GAME-ON/TRICL (Transdisciplinary Research in Cancer of the Lung) GWAS Consortium; PRACTICAL (PRostate cancer Association group To Investigate Cancer Associated aLterations) Consortium; PanScan Consortium; GAME-ON/ELLIPSE Consortium. Winner's Curse Correction and Variable Thresholding Improve Performance of Polygenic Risk Modeling Based on Genome-Wide Association Study Summary-Level Data. *PLoS Genet*. 2016;12(12):e1006493. doi: 10.1371/journal.pgen.1006493. eCollection 2016.
76. Billingsl LK, Florez JC. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1212:59-77.
77. Rohayem J, Ehlers C, Wiedemann B, Jose C et al. Wolfram Syndrome Diabetes Writing Group. Diabetes and neurodegeneration in Wolfram syndrome: a multicenter study of phenotype and genotype. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1503-10. doi: 10.2337/dc10-1937. Epub 2011 May 20.
78. Long J, Edwards T, Signorello LB, Cai Q, Zheng W, Shu XO, Blot WJ. Evaluation of genome-wide association study-identified type 2 diabetes loci in African Americans. *Am J Epidemiol*. 2012;176(11):995-1001. doi: 10.1093/aje/kws176. Epub 2012 Nov 9.
79. Chang S, Wang Z, Wu L, Lu X, Shangguan S, Xin Y, Li L, Wang L. Association between TCF7L2 Polymorphisms and Gestational Diabetes Mellitus: a Meta-Analysis. *J Diabetes Investig*. 2016. doi: 10.1111/jdi.12612. [Epub ahead of print]
80. Zhang L, Zhang M, Wang JJ et al. Association of TCF7L2 and GCG Gene Variants with Insulin Secretion, Insulin Resis-



tance, and Obesity in New-onset Diabetes. *Biomed Environ Sci*. 2016;29(11):814-817. doi: 10.3967/bes2016.108.

81. Guan Y, Yan LH, Liu XY, Zhu XY, Wang SZ, Chen LM. Correlation of the TCF7L2 (rs7903146) polymorphism with an enhanced risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2016;15(3). doi: 10.4238/gmr.15037969.

82. Zhao Z, Wen W, Michailidou K et al. Association of genetic susceptibility variants for type 2 diabetes with breast cancer risk in women of European ancestry. *Cancer Causes Control*. 2016;27(5):679-93. doi: 10.1007/s10552-016-0741-6. Epub 2016 Apr 6.

83. Erfanian S, Moradzadeh M, Solhjo K, Jahromi AS. Data describing the association between rs266729 polymorphism in adiponectin promoter gene and Type 2 Diabetes Mellitus. *Data Brief*. 2016;9:1138-1140. eCollection 2016.

84. Li S, Wang X, Yang L, Yao S et al. Interaction between  $\beta$ -hexachlorocyclohexane and ADIPOQ genotypes contributes to the risk of type 2 diabetes mellitus in East Chinese adults. *Sci Rep*. 2016;6:37769. doi: 10.1038/srep37769.

85. Al Hannan FA, O'Farrell PA, Morgan MP, Tighe O, Culligan KG. Associations between single-nucleotide polymorphisms of ADIPOQ, serum adiponectin and increased type 2 diabetes mellitus risk in Bahraini individuals. *East Mediterr Health J*. 2016;22(8):611-618.

86. Gu HF, Abulaiti A, Ostenson CG, Humphreys K, Wahlestedt C, Brookes AJ, Efendic S. Single nucleotide polymorphisms in the proximal promoter region of the adiponectin (APM1) gene are associated with type 2 diabetes in Swedish caucasians. *Diabetes*. 2004;53Suppl 1:S31-5.

87. Vasseur F, Helbecque N, Dina C et al. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. *Hum Mol Genet*. 2002;11(21):2607-14.

88. Gibson F, Froguel P. Genetics of the APM1 locus and its contribution to type 2 diabetes susceptibility in French Caucasians. *Diabetes*. 2004;53(11):2977-83.

89. Forrestel AC, Miedlich SU, Yurcheshen M, Wittlin SD, Sellix MT. Chronomedicine and type 2 diabetes: shining some light on melatonin. *Diabetologia*. 2016 Dec 16. [Epub ahead of print]

90. Peschke E, Bähr I, Mühlbauer E. Experimental and clinical aspects of melatonin and clock genes in diabetes. *J Pineal Res*. 2015;59(1):1-23. doi: 10.1111/jpi.12240. Epub 2015 Jun 6.

91. Peschke E, Bähr I, Mühlbauer E. Melatonin and pancreatic islets: interrelationships between melatonin, insulin and glucagon. *Int J Mol Sci*. 2013;14(4):6981-7015. doi: 10.3390/ijms14046981.

92. Hardeland R. Melatonin and the pathologies of weakened or dysregulated circadian oscillators. *J Pineal Res*. 2017;62(1). doi: 10.1111/jpi.12377. Epub 2016 Nov 24.

93. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Rubio-Sastre P, Madrid JA, Saxena R, Scheer FA. Common type 2 diabetes risk variant in MTNR1B worsens the deleterious effect of melatonin on glucose tolerance in humans. *Metabolism*. 2015;64(12):1650-7. doi: 10.1016/j.metabol.2015.08.003. Epub 2015 Aug 14.

94. Wang T, Liu H, Wang L et al. Zinc-Associated Variant in SLC30A8 Gene Interacts With Gestational Weight Gain on Postpartum Glycemic Changes: A Longitudinal Study in Women With Prior Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2016;65(12):3786-3793. Epub 2016 Sep 6.

95. Chabosseau P, Rutter GA. Zinc and diabetes. *Arch Biochem Biophys*. 2016;611:79-85. doi: 10.1016/j.abb.2016.05.022. Epub 2016 Jun 1.

96. Rutter GA, Chabosseau P, Bellomo EA et al. Intracellular zinc in insulin secretion and action: a determinant of diabetes risk? *Proc Nutr Soc*. 2016;75(1):61-72. Epub 2015 Sep 14.

97. Fan M, Li W, Wang L et al. Association of SLC30A8 gene polymorphism with type 2 diabetes, evidence from 46 studies: a meta-analysis. *Endocrine*. 2016;53(2):381-94. doi: 10.1007/s12020-016-0870-4. Epub 2016 Feb 1.

98. Gygi SP, Rochon Y, Franza BR, Aebersold R. Correlation between protein and mRNA abundance in yeast. *Mol Cell Biol*. 1999;19(3):1720-30.

99. Lee S, Norheim F, Langleite TM et al. Effect of energy restriction and physical exercise intervention on phenotypic flexibility as examined by transcriptomics analyses of mRNA from adipose tissue and whole body magnetic resonance imaging. *Physiol Rep*. 2016 Nov;4(21):e13019.

100. Ren YY, Koch LG, Britton SL, Qi NR, Treutelaar MK, Burant CF, Li JZ. Selection-, age-, and exercise-dependence of skeletal muscle gene expression patterns in a rat model of metabolic fitness. *Physiol Genomics*. 2016;48(11):816-825. doi: 10.1152/physiolgenomics.00118.2015. Epub 2016 Sep 16.

101. Senatorova AS, Karachentsev YuI, Kravchun NA, Kazakov AV, Riga EA, Makeeva NI, Chaychenko TV. Saharnyyi diabetes ot rebenka do vzroslogo [Diabetes from infants through adults]. Kharkov: HNNU; 2009. 260 p. (in Russian).

102. Velho G, Froguel P. Missense mutations in the pancreatic islet beta cell inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel gene (KIR6.2/BIR): a meta-analysis suggests a role in the polygenic basis of Type II diabetes mellitus in Caucasians. *Diabetologia*. 1998;41(12):1511-1515. doi: 10.1007/s001250051098.

103. Gloyn AL, Weedon MN, Owen KR et al. Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(2):568-572. doi: 10.2337/diabetes.52.2.568.

104. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science*. 2007;316(5829):1341-1345.

105. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet*. 2010;42(7):579-589. doi: 10.1038/ng.609.

106. Vionnet N, Hani EH, Dupont S et al. Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am J Hum Genet*. 2000;67(6):1470-1480. doi: 10.1086/316887.

107. Humphreys K, Wahlestedt C, Brookes AJ, Efendic S. Single nucleotide polymorphisms in the proximal promoter region of the adiponectin (APM1) gene are associated with type 2 diabetes in Swedish Caucasians. *Diabetes*. 2004;53(1):31-35.

108. Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*. 2002;51(2):536-540. PMID: 11812766.

109. Zak KP, Popova VV. The prediction of type 1 diabetes development and diagnosis of its asymptomatic phase using auto-antibodies to Langerhans islet long before the onset of the disease.

*International Journal of Endocrinology*. 2016;7(79):11-21. DOI: 10.22141/2224-0721.7.79.2016.86414 (Ukrainian).

110. Humphreys K, Wahlestedt C, Brookes AJ, Efendic S. Single nucleotide polymorphisms in the proximal promoter region of the adiponectin (APM1) gene are associated with type 2 diabetes in Swedish Caucasians. *Diabetes*. 2004;53(1):31-35.

111. Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associ-

ated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*. 2002;51(2):536-540. PMID: 11812766.

112. Grigorescu F, Attaoua R, Ait El Mkaem S, Radian S. Susceptibility genes for insulin resistance and type 2 diabetes. *Genetics of diabetes. The Truth Unveiled*. Ed Acad Rom, București & S. Karger AG, Basel. 2010; 131-192.

Получено 02.02.2017 ■

Буряковська О.О., Ісаєва Г.С.

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна

### Цукровий діабет: роль генетичних факторів у розвитку захворювання

**Резюме.** У роботі наведено аналіз досліджень, присвячених генетиці цукрового діабету 2-го типу. Проаналізовані літературні джерела останніх років. Висвітлена роль однонуклеотидних поліморфізмів у генах, що асоціюються з розвитком цукрового діабету. Також обговорюється

роль чинників довкілля в розвитку цукрового діабету і можливість використання даних генетичних досліджень у практиці.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу; генетика; інсулінорезистентність; дисфункція бета-клітин

O.O. Buryakovska, A.S. Isayeva

State Institution «L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

### Diabetes mellitus: the role of genetic factors in the onset of the disease

**Abstract.** This paper presents the analysis of the data of studies on the genetics of type 2 diabetes mellitus. High scientific quality papers of the recent years were used to prepare this work. The article deals with the role of single-nucleotide polymorphisms in genes associated with the development of diabetes mellitus, prog-

nosis of the disease and efficacy of the treatment. It also discusses the role of environmental factors in the development of diabetes mellitus and the use of results of genetics trials in practice.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; genetics; insulin resistance; beta-cell dysfunction