АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ RS7903146 *TCF7L2*, RS1042714 *ADRB2* С ИЗМЕНЕНИЕМ ЖИРОВОГО КОМПОНЕНТА ТЕЛА ПАЦИЕНТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕРАПИИ РАННИХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

© Ф.В. Валеева, М.С. Медведева*, Т.А. Киселева, К.Б. Хасанова, Г.Ф. Габидинова

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Обоснование. В зависимости от полиморфизма генов, влияющих на метаболизм, ответ пациентов на разнообразные варианты проводимой терапии может быть разным. Несмотря на потенциальное влияние rs7903146 *TCF7L2* и rs1042714 *ADRB2* на изменения состава тела при различных вариантах терапии ранних нарушений углеводного обмена, исследования данных ассоциаций ранее не проводились.

Цель. Изучение влияния полиморфных маркеров rs7903146 *TCF7L2*, rs1042714 *ADRB2* на изменение показателей состава тела пациентов при различных вариантах терапии ранних нарушений углеводного обмена.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с избытком массы тела или ожирением и наличием факторов риска развития сахарного диабета 2 типа. В начале исследования пациентам были проведены генотипирование методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, а также пероральный глюкозотолерантный тест и оценка состава тела методом биоимпедансометрии. Далее пациенты путем рандомизации были разделены на 2 терапевтические группы. Первая группа находилась на общепринятой при нарушениях углеводного обмена диетотерапии с исключением простых и ограничением сложных углеводов и жиров. Вторая группа в дополнение к диете получала терапию метформином. Через 3 мес всем пациентам повторно была проведена биоимпедансометрия.

Результаты. В исследовании приняли участие 73 пациента (средний возраст — 48±12 лет, среднее значение ИМТ 34,27±6,18 кг/м^2). Группу, соблюдавшую диетотерапию, составили 47 человек. В группу, получавшую метформин дополнительно к диетотерапии, вошли 26 человек. В группе пациентов, соблюдавших только лечебное питание, у пациентов, имеющих аллель T rs7903146 *TCF7L2*, наблюдалось более эффективное снижение доли жировой массы тела по сравнению с гомозиготными носителями аллеля C (- 7,90±9,46% против -1,54±8,98%; p=0,027). Среди пациентов, соблюдавших диету и принимавших метформин, гомозиготных по аллелю C rs7903146 *TCF7L2*, имелась тенденция к более выраженному уменьшению окружности бедер по сравнению с носителями аллеля риска T (-4,95±3,34% против -2,5±2,96%; p=0,064). Носители генотипа CC rs1042714 *ADRB2*, принимавшие метформин на фоне диеты, продемонстрировали более эффективное уменьшение объема бедер (-5,81±3,00% против -2,50±2,7%; p=0,009), а также тенденцию к снижению доли жировой массы организма (- 8,28±8,86% против -3,20±5,09%; p=0,068) и уменьшению окружности талии (-5,91±4,29% против -3,03±4,01%; p=0,091) по сравнению с носителями аллеля риска G. Несмотря на наличие ассоциации изучаемых однонуклеотидных замен с изменениями показателей жирового обмена, взаимосвязи rs7903146 *TCF7L2* и rs1042714 *ADRB2* в исследуемых терапевтических группах с изменениями массы тела в целом не прослеживалось (p>0,05).

Заключение. Однонуклеотидные полиморфизмы rs7903146 *TCF7L2* и rs1042714 *ADRB2* способны оказывать влияние на изменение жирового состава тела пациента при различных вариантах терапии ранних нарушений углеводного обмена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: полиморфизм; TCF7L2; ADRB2; метформин; биоимпедансометрия; нарушения углеводного обмена.

ASSOCIATION OF RS7903146 *TCF7L2*, RS1042714 *ADRB2* WITH THE CHANGES IN BODY FAT MASS IN DIFFERENT TYPES OF THERAPY OF EARLY CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS

© Farida V. Valeeva, Maria S. Medvedeva*, Tatiana A. Kiseleva, Kamilya B. Khasanova, Gulnaz F. Gabidinova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

BACKGROUND: Depending on the polymorphism of genes that that are involved in metabolism, the response of patients to different types of therapy may differ. Despite the potential effect of rs7903146 *TCF7L2* and rs1042712 *ADRB2* on changes in body composition in different types of therapy of early carbohydrate metabolism disorders, these associations haven't been studied yet.

AIM: To study the influence of rs7903146 *TCF7L2*, rs1042714 *ADRB2* on changes in body fat composition in different types of therapy of early carbohydrate metabolism disorders.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2022

Received: 21.10.2021. Accepted: 09.03.2022.

Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №1. – С. 7-18 doi: https://doi.org/10.14341/omet12807 Obesity and metabolism. 2022;19(1):7-18

MATERIALS AND METHODS: The study involved patients with overweight or obesity and risk factors for Type 2 Diabetes development. All patients underwent genotyping with the real-time polymerase chain reaction, oral glucose tolerance test and bioimpedancemetry. Further, the patients were divided into two groups. First group kept a diet with the exclusion of simple and limitation of complex carbohydrates and fats. Second group took metformin in addition to the diet. Three months after bioimpedancemetry was performed again.

RESULTS: The research involved 73 patients (the mean age 48±12 y.o., the mean BMI 34,27±6,18 kg/m^2). The diet therapy group consisted of 47 people. Other 26 patients took metformin in addition to the diet. In group of diet, T allele carriers of rs7903146 *TCF7L2* were characterized with more decrease in fat mass compared with CC homozygotes (- 7.90 ± 9.46% vs. -1.54 ± 8.98%, p = 0.027). CC genotype carriers of rs7903146 *TCF7L2* in group of metformin and the diet had a tendency for more decrease in hip circumference compared with T allele carriers (-4.95 ± 3.34% vs. — 2.5 ± 2.96%, p = 0.064). Carriers of C allele in homozygous state of rs1042714 *ADRB2*, who took metformin with the diet, demonstrated more decrease in hip circumference (- 5.81 ± 3.00% vs. -2.50 ± 2.7%, p = 0.009), the tendency for decrease in fat mass (-8.28 ± 8.86% vs. — 3.20 ± 5.09%, p = 0.068) and waist circumference (-5.91 ± 4.29% vs. -3.03 ± 4.01 %, p = 0.091) compared with G allele carriers. The association of rs7903146 *TCF7L2* and rs1042714 *ADRB2* with changes in total body weight was not observed (p> 0.05).

CONCLUSION: Single nucleotide polymorphisms rs7903146 *TCF7L2* and rs1042714 *ADRB2* influence on body fat composition in patients with early carbohydrate metabolism disorders in various types of treatment.

KEYWORDS: polymorphism; TCF7L2; ADRB2; metformin; bioimpedancemetry; carbohydrate metabolism disorders.

ОБОСНОВАНИЕ

Персонализированная терапия заболеваний с учетом генетических факторов пациентов является характерной особенностью медицины XXI в. Известно, что в зависимости от полиморфизма генов, влияющих на метаболизм, ответ пациентов на применяемые варианты проводимой терапии может различаться.

Одной из важных проблем современной диабетологии является терапия ранних нарушений углеводного обмена (НУО) с целью профилактики дальнейшего развития сахарного диабета 2 типа (СД2). Помимо снижения уровня гликемии, важными задачами при лечении данных нарушений являются нормализация липидного профиля и снижение массы тела. Ранее при выявлении повышенного уровня глюкозы крови, соответствующего критериям ранних НУО, проводилось обучение пациента принципам сбалансированного питания с ограничением количества потребляемых углеводов и жиров без назначения сопутствующей медикаментозной терапии. В действующих клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов при данной патологии допускается назначение метформина, повышающего чувствительность клеток печени, жировой и мышечной тканей к действию инсулина [1]. Данный препарат, помимо сахароснижающего действия, влияет на массу тела преимущественно за счет уменьшения жирового компонента [2]. Однако ожидаемый эффект медикаментозной терапии препаратами бигуанидов наблюдается лишь у части пациентов [3].

Известны некоторые потенциальные гены-кандидаты, способные влиять на ответ пациентов на диетотерапию и фармакотерапию при ранних НУО со стороны показателей состава тела пациента в зависимости от своего варианта. Особый интерес для исследователей представляют однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) rs7903146 гена *TCF7L2* и rs1042714 гена *ADRB2*.

TCF7L2 (Transcription Factor 7-like 2) — транскрипционный фактор, являющийся частью сигнального пути Wnt [4]. Ген, кодирующий TCF7L2, регулирует экспрессию ключевых генов, ответственных за метаболизм углеводов и жиров [5]. Данный ген впервые был описан как регулятор секреции проглюкагона энтероэндокринными клетками в ответ на прием пищи [6]. Известно, что в островках Лангерганса экспрессия *TCF7L2* позитивно ассоциирована с экспрессией генов, ответственных за синтез и секрецию инсулина [7].

Наибольший интерес для исследователей представляет полиморфный маркер rs7903146 гена *TCF7L2*. Т-аллель данного ОНП связан с риском развития СД2 среди людей различной этнической принадлежности [8–10], а также ассоциирован с более высокими ночными уровнями гликемии, что может быть расценено как следствие усиленной продукции глюкозы печенью или сниженной базальной секреции инсулина [11].

Оценка влияния ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* на массу тела и распределение жировой ткани до сих пор остается противоречивой. В исследованиях типа «кейс-контроль» была определена связь данной однонуклеотидной замены с более высоким индексом массы тела (ИМТ) среди мужчин [12], однако большинство исследований не выявили ассоциации вариантов данного ОНП с ИМТ [13, 14]. В исследовании NEO не выявлено ассоциации ОНП с объемом подкожной и висцеральной жировой ткани, однако исследователи предполагают, что это связано с недостаточно большим объемом выборки [15]. В проведенном ранее в Республике Татарстан исследовании увеличение среднего соотношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) прямо пропорционально зависело от количества аллелей риска Т [16], что свидетельствует о влиянии данного ОНП на характер отложения жировой ткани.

Ген *ADRB2* (Adrenoreceptor Beta 2) кодирует β2-адренергический рецептор, при помощи которого происходит запуск системы вторичных посредников по пути циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [17]. Активация β2-адренорецепторов способствует усилению процессов глюконеогенеза и гликогенолиза в печени и скелетных мышцах, а также стимулирует секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы и регулирует расход энергии посредством мобилизации липидов из белой жировой ткани [18, 19]. Описано более 80 однонуклеотидных замен гена *ADRB2*, среди которых одной из наиболее распространенных является замена глутамина на глутамат в 27 кодоне (Gln27Glu, rs1042714 C/G) [20].

Вопрос о связи rs1042714 *ADRB2* с возникновением ожирения, а также развитием НУО остается открытым и до сих пор требует дальнейших исследований. Существующие исследования демонстрируют влияние данного ОНП на развитие ожирения в некоторых популяциях азиатов, американских индейцев, жителей тихоокеанских островов и испанцев [21–23], а также, согласно данным американских исследований, на формирование инсулинорезистентности [24], однако в популяции жителей Средней Азии ассоциации данного полиморфного маркера с нарушениями углеводного и жирового обменов не обнаружено [25].

Влияние rs1042712 *ADRB2* на эффективность диетотерапии в настоящее время активно изучается учеными многих стран. Так, в исследовании L.Saliba et al. носители однонуклеотидной замены Gln27Glu гена *ADBR2* показали более низкое среднее значение ИМТ по сравнению с носителями дикого типа, что свидетельствует о защитном эффекте ОНП [26]. В исследовании, проведенном среди представителей испанской популяции, носительство аллеля G rs1042714 ассоциировалось с более эффективным влиянием гипокалорийной диеты на снижение массы тела, однако при этом наблюдалась более выраженная потеря мышечной массы [27]. Полученные данные соотносятся с результатами, полученными B. Szendrei et al., согласно которым среди пациентов мужского пола носители аллеля G в большей степени снизили массу тела и ИМТ по сравнению с носителями генотипа CC [28].

Несмотря на потенциальное влияние rs7903146 *TCF7L2* и rs1042712 *ADRB2* на изменения состава тела при приеме метформина совместно с диетотерапией, исследования данных ассоциаций ранее не проводились. Таким образом, вопрос влияния данных генов-кандидатов на результаты терапии ранних НУО остается не разработанным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования являлось изучение влияния полиморфных маркеров rs7903146 *TCF7L2*, rs1042714 *ADRB2* на изменение показателей состава тела пациентов при различных вариантах терапии ранних нарушений углеводного обмена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Наблюдение за пациентами, а также инструментальная часть исследования осуществлялись на базе ГАУЗ «Городская поликлиника №18». Лабораторная часть исследования была проведена на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России.

Время исследования. Исследование проводилось в период с января 2019 г. по май 2021 г. Продолжительность наблюдения за одним пациентом составила 3 мес.

Изучаемая популяция

Изучалась одна популяция.

Критерии включения: избыточная масса тела или ожирение и наличие иных факторов риска развития СД2.

Критерии исключения: наличие противопоказаний к терапии метформином, а также прием препаратов, оказывающих влияние на жировой и углеводный обмены.

Критерий прекращения участия в исследовании: несоблюдение пациентом режима назначенной терапии.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Исследуемая выборка была сформирована путем сплошного включения наблюдений.

Дизайн исследования

Одноцентровое интервенционное проспективное одновыборочное контролируемое рандомизированное исследование.

Срок наблюдения за каждым пациентом составил 3 мес. Распределение пациентов в различные терапевтические группы осуществлялось при помощи метода простой рандомизации.

Описание медицинского вмешательства

В начале исследования пациентам было проведено генотипирование при помощи метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, включающего в себя детекцию и количественное определение специфической последовательности ДНК. Перед началом терапии для выявления предполагаемых нарушений углеводного обмена всем пациентам был проведен пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). Также была произведена оценка состава тела при помощи метода биоимпедансометрии. Далее пациенты путем рандомизации были разделены на две терапевтические группы. Первая группа находилась на общепринятой при нарушениях углеводного обмена диетотерапии с исключением простых и ограничением сложных углеводов и жиров. Вторая группа в дополнение к диете получала терапию метформином. Титрация метформина подразумевала старт терапии с приема 500 мг препарата в сутки с последующим еженедельным увеличением на 500 мг/сут и доведением до терапевтической дозы в 1500 мг/сут, рекомендованной при наличии ранних НУО [1]. Период наблюдения за пациентами, получавшими метформин дополнительно к диетотерапии, начинался с начала приема терапевтической суточной дозы препарата. На протяжении 3 мес 1 раз в 2 нед проводился контроль пациентов путем проверки дневников питания, промежуточной оценки изменения массы тела, окружностей талии и бедер. Через 3 мес всем пациентам повторно была проведена биоимпедансометрия.

Материалы и методы

Включение пациента в исследование осуществлялось при наличии избытка массы тела, определяемого как ИМТ>25 кг/м^2. Для расчета ИМТ использовалась формула:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)}/\text{рост}^2\ \text{(м)}.$$

Также для включения в исследование у пациента должны были наблюдаться 1 или более факторов риска развития СД2, а именно семейный анамнез СД2, нарушенная гликемия натощак или нарушенная толерантность к глюкозе в анамнезе, уровень липопротеидов высокой плотности ≤0,9 ммоль/л и/или уровень триглицеридов ≥2,82 ммоль/л в анамнезе, гестационный СД или рождение

крупного плода в анамнезе, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, синдрома поликистозных яичников [1]. При наличии противопоказаний к приему метформина, а именно возраст менее 18 лет, беременность, период лактации, сниженная функция почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин/1,73 м2), печени (повышение уровня печеночных ферментов, а именно аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 3 раза), наличие онкологических заболеваний в анамнезе, а также при приеме препаратов, оказывающих влияние на жировой и углеводный обмены, пациенты не допускались к исследованию. Наличие критериев включения и исключения из исследования определялось в процессе сбора анамнеза при первичном визите, а также анализе амбулаторной карты пациента. Критерием прекращения участия в исследовании являлось несоблюдение пациентом режима назначенной терапии, выявляемое при последующих визитах в ходе анализа дневника питания, общения с пациентом.

Субстратом для ПЦР служила ДНК, выделенная из лимфоцитов цельной крови при помощи сорбентного метода («АмплиПрайм ДНК-сорб-В», г. Москва). Реакция была проведена при помощи роторного амплификатора в реальном времени Rotor-Gene Q. При проведении ПГТТ с 75 г сухой глюкозы уровень гликемии определялся в капиллярной крови. Биоимпедансометрия была проведена с помощью биоимпедансного анализатора состава тела «Диамант-АИСТ». Оценка результатов ПГТТ проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 9-й выпуск [1].

Конечной точкой исследования было изменение относительного содержания жировой массы по данным биоимпедансометрии. Также оценивались динамика массы тела и ИМТ, изменение ОТ как признак абдоминального ожирения и ОБ как признак глютеофеморального отложения жира. Дополнительно изучались изменения относительного содержания общей воды (ОВ) и активной клеточной массы (АКМ) пациентов различных терапевтических групп в зависимости от наличия однонуклеотидной замены изучаемых генов.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США), GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, США) и пакета R в среде разработки RStudio (RStudio PBC, США). Изменения биоимпедансометрических показателей рассчитывались в процентах от первого измерения. Для проверки соответствия распределения частот генотипов изучаемой выборки закону Харди–Вайнберга применялся критерий хи-квадрат. При оценке влияния наличия или отсутствия аллеля риска на композиционный состав тела для сравнения между собой 2 групп использовался непарный двухсторонний t-критерий Стьюдента. Предварительно перед проведением t-теста выборка проверялась на соответствие нормальному распределению при помощи теста Шапиро–Уилка и на однородность дисперсии при помощи теста Левена. При выявлении неоднородной дисперсии применялся модифицированный t-критерий Стьюдента с поправкой Уэлча.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (протокол заседания №10 от 18.12.2018 г.). Все пациенты добровольно обращались в Центр здоровья ГАУЗ «Городская поликлиника №18» для проведения комплексного обследования. Участники были проинформированы о целях и методах исследования. Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 102 пациента. 29 человек выбыли по причине несоблюдения режима назначенной терапии. Для анализа результатов терапии обследованы 73 пациента (63 женщины и 10 мужчин) в возрасте от 19 до 71 года (средний возраст — 48±12 лет) с избытком массы тела или ожирением (среднее значение ИМТ до начала исследования 34,27±6,18 кг/м^2). Избыточная масса тела была выявлена у 21 пациента (28,8%), ожирение I степени — у 24 пациентов (32,9%), II степени — у 17 пациентов (23,3%), III степени — у 11 пациентов (15,1%). Все участники исследуемой группы проживают на территории Республики Татарстан. Среди носителей генотипа CC rs1042714 *ADRB2* 15 пациентов (50%) были русской национальности, остальные 15 (50%) — татары. Среди гетерозиготных носителей наблюдалось следующее распределение по национальности: 14 пациентов (51,8%) — русские, остальные 13 (48,2%) — татары. Среди носителей генотипа GG rs1042714 *ADRB2* 9 (56,3%) пациентов из 16 были русскими, остальные 7 (43,7%) — татарами. В выборке гомозиготных носителей аллеля C rs7903146 *TCF7L2* 19 (59,3%) пациентов являлись представителями русской национальности, остальные 13 (40,7%) человек — татарами. Среди носителей аллеля G гена *TCF7L2* по национальности преобладали татары (22 (53,6%) пациента), остальные 19 (46,4%) человек — русские. Таким образом, распределение генотипов изучаемых ОНП было сопоставимо среди представителей различных национальностей. Данный вывод подтверждается результатами ранее проведенных работ, согласно которым в структуре генофонда поволжских татар европеоидный компонент является преобладающим [29].

Методом рандомизации пациенты были разделены на 2 терапевтические группы: пациенты 1-й группы (47 человек; из них 87,2% женщины и 12,8% мужчины) в течение 3 мес соблюдали лечебное питание, 2-й группы (26 человек; из них 84,6% женщины и 15,4% мужчины) — в течение того же периода времени дополнительно к диете принимали метформин.

Распределение генотипов rs7903146 *TCF7L2* в исследуемой выборке пациентов соответствовало распределению Харди–Вайнберга (χ^2=0,000; df=1; p>0,05). Распределение генотипов rs1042714 гена *ADRB2* в исследуемой выборке пациентов не соответствовало распределению Харди–Вайнберга (χ^2=3,923; df=1; p=0,047), что можно объяснить преобладанием носителей аллеля риска G в исследуемой выборке. Распространенность видов НУО, ожирения в группах с различными вариантами rs1042714 *ADRB2*, rs7903146 *TCF7L2*, приведена в таблице 1.

Таблица 1. Распространенность нарушений углеводного обмена, ожирения в группах с различными вариантами rs1042714 *ADRB2*, rs7903146 *TCF7L2*, %

	rs1042714 *ADRB2*			rs7903146 *TCF7L2*	
	CC (n=30)	CG (n=27)	GG (n=16)	CC (n=32)	CT+TT (n=41)
Без НУО	46,4	62,1	55,6	59,4	51,2
НГН	10,7	0	11,1	9,3	4,9
НТГ	25	24,1	22,2	15,6	33,3
СД2	17,9	13,8	11,1	15,7	10,6
Избыток массы тела	32,2	20,6	31,6	25	31,7
Ожирение 1-й ст.	32,1	31,1	42,1	31,3	34,1
Ожирение 2-й ст.	25	27,6	15,7	37,5	12,2
Ожирение 3-й ст.	10,7	20,7	10,6	6,2	22

Примечание. НУО — нарушения углеводного обмена; НГН — нарушенная гликемия натощак, НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Основной исход исследования

TCF7L2

Среди пациентов, соблюдавших только лечебное питание и имеющих в генотипе аллель Т rs7903146 *TCF7L2*, наблюдалось более эффективное снижение доли жировой массы тела по сравнению с носителями генотипа СС (-7,90±9,46% против -1,54±8,98%; p=0,027; табл. 2, рис. 1). У пациентов, соблюдавших диету и принимавших метформин, статистически значимых различий в изменении жировой массы тела между носителями разных генотипов rs7903146 *TCF7L2* не обнаружено (табл. 3), однако у гомозиготных по аллелю С пациентов наблюдалась тенденция к более выраженному уменьшению окружности бедер по сравнению с носителями аллеля Т (-4,95±3,34% против -2,5±2,96%; p=0,064; табл. 3, рис. 2). Также среди пациентов, принимавших метформин на фоне диетотерапии, через 3 мес от начала исследования наблюдалась тенденция к более выраженному снижению содержания ОВ в организме среди носителей генотипа СС относительно носителей аллеля Т (-4,03±3,51% против -0,87±4,41%; p=0,057; табл. 3).

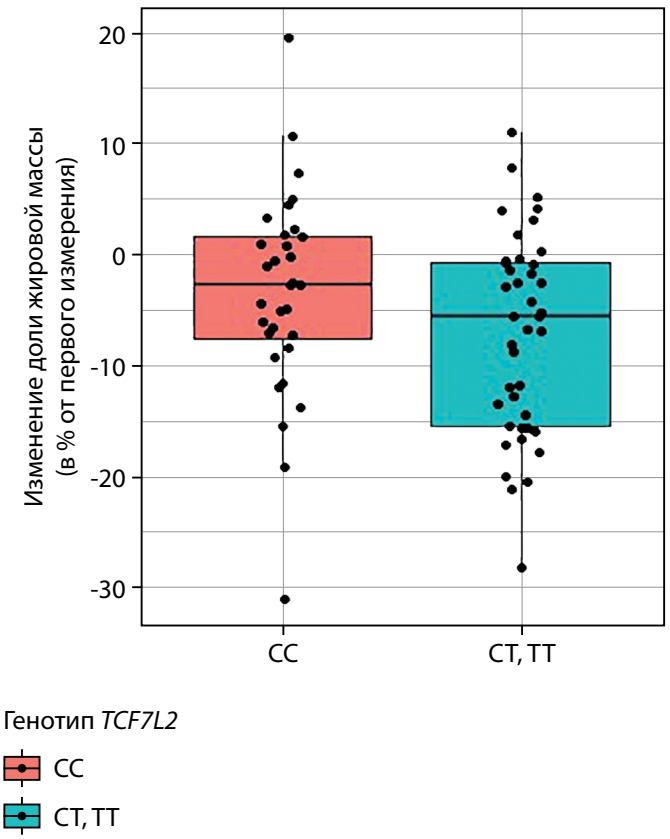

Рисунок 1. Ассоциация rs7903146 *TCF7L2* с изменением доли жировой массы тела при соблюдении диетотерапии.

Figure 1. Association of rs7903146 *TCF7L2* with changes in the proportion of body fat mass in group of diet therapy.

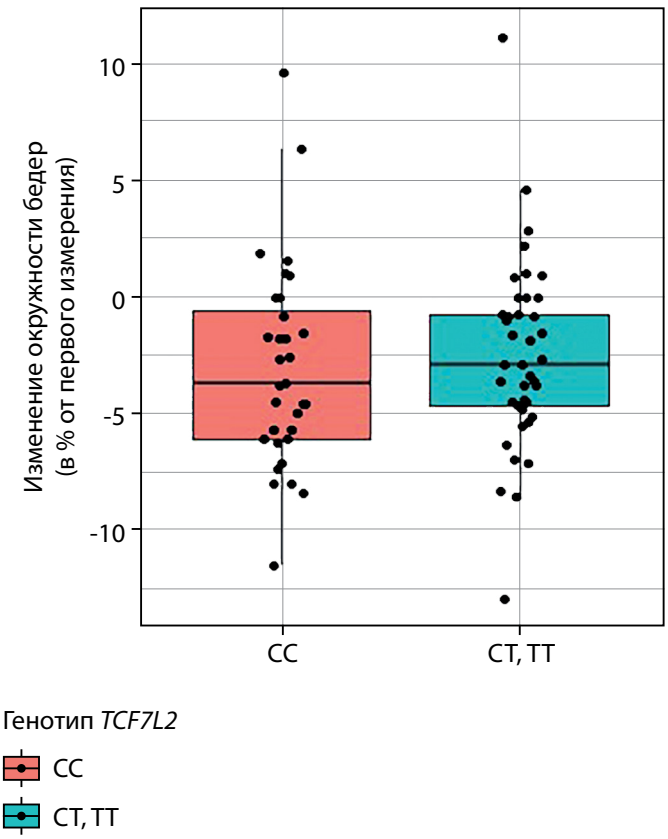

Рисунок 2. Ассоциация rs7903146 *TCF7L2* с изменением окружности бедер у пациентов, принимавших метформин на фоне диетотерапии.

Figure 2. Association of rs7903146 *TCF7L2* with changes in hip circumference in group of patients taking metformin in addition to diet therapy.

Таблица 2. Влияние аллеля риска гена *TCF7L2* на изменение показателей композиционного состава тела при соблюдении диетотерапии

Показатель	Изменение показателей, % от первого измерения		p
	генотип CC (n=20)	генотипы CT+TT (n=27)	
Масса тела	-3,41±3,74	-2,92±4,04	0,674
ИМТ	-3,42±3,61	-2,79±3,97	0,569
ОТ	-3,86±4,20	-4,28±5,04	0,765
ОБ	-1,93±4,60	-2,43±4,46	0,711
ОТ/ОБ	-1,89±4,85	-1,85±5,49	0,983
Жировая масса	-1,54±8,98	-7,90±9,46	0,027
Общая вода	-1,18±4,51	+0,91±4,02	0,103
АКМ	-1,62±2,33	-1,13±3,90	0,629

Примечание. Использовался двусторонний t-критерий Стьюдента, критическое значение уровня статистической значимости p<0,05.

Таблица 3. Влияние аллеля риска гена *TCF7L2* на изменение показателей композиционного состава тела при диетотерапии совместно с приемом метформина

Показатель	Изменение показателей, % от первого измерения		p
	генотип CC (n=12)	генотипы CT+TT (n=14)	
Масса тела	-5,77±4,87	-4,29±3,99	0,410
ИМТ	-5,88±4,71	-4,46±3,79	0,412
ОТ	-4,43±4,78	-4,04±4,04	0,824
ОБ	-4,95±3,34	-2,50±2,96	0,064
ОТ/ОБ	+0,67±4,77	-1,12±3,78	0,305
Жировая масса	-4,33±5,93	-5,72±8,25	0,622
Общая вода	-4,03±3,51	-0,87±4,41	0,057
АКМ	-4,96±4,89	-2,07±4,37	0,124

Примечание. Использовался двусторонний t-критерий Стьюдента, критическое значение уровня статистической значимости p<0,05.

Таблица 4. Влияние аллеля риска G гена *ADRB2* на изменение показателей композиционного состава тела при диетотерапии

Показатель	Изменение показателей, % от первого измерения		p
	генотип CC (n=20)	генотипы CG+GG (n=26)	
Масса тела	-2,54±4,33	-3,39±3,59	0,469
ИМТ	-2,61±4,31	-3,24±3,47	0,579
ОТ	-4,42±4,73	-3,96±4,60	0,747
ОБ	-1,91±5,16	-2,27±4,09	0,791
ОТ/ОБ	-2,45±5,73	-1,71±4,91	0,638
Жировая масса	-6,42±10,85	-5,76±10,08	0,832
Общая вода	+3,15±5,16	+3,67±4,89	0,728
АКМ	+1,01±3,51	+2,27±3,72	0,254

Примечание. Использовался двухсторонний t-критерий Стьюдента, критическое значение уровня статистической значимости p<0,05.

ADRB2

Полиморфный маркер rs1042714 *ADRB2* не влиял на изменение состава тела в группе диетотерапии (табл. 4). Группа пациентов, принимавших метформин на фоне диеты, продемонстрировала более эффективное уменьшение ОБ у гомозиготных носителей аллеля C по сравнению с носителями генотипов CG и GG (табл. 5, рис. 3). Пациенты данной группы, являющиеся гомозиготными по аллелю C rs1042714 *ADRB2*, в целом характеризовались тенденцией к снижению доли жировой массы организма (-8,28±8,86% против -3,20±5,09%; p=0,068), а также уменьшению ОТ (-5,91±4,29% против -3,03±4,01%; p=0,091) по сравнению с носителями аллеля G (табл. 5, рис. 4, 5).

Для оценки влияния количества аллелей G в генотипе на изменение показателей в группе пациентов, принимавших метформин на фоне диетотерапии, дополнительно был проведен однофакторный дисперсионный анализ (табл. 6). Значимые результаты ANOVA сопровождались апостериорным тестом Тьюки, который выявил статистически значимые различия в изменении ОБ между носителями гомозиготных генотипов GG и CC (p=0,047 для ОБ), но не между гомозиготными и гетерозиготными носителями. Таким образом, с увеличением количества аллелей G наблюдалось менее выраженное уменьшение окружности бедер (рис. 6).

Таблица 5. Влияние аллеля риска гена *ADRB2* на изменение показателей композиционного состава тела при диетотерапии совместно с приемом метформина

Показатель	Изменение показателей, % от первого измерения		p
	генотип CC (n=10)	генотипы CG+GG (n=17)	
Масса тела	-6,15±3,91	-4,22±4,49	0,253
ИМТ	-6,27±3,72	-4,37±4,31	0,240
ОТ	-5,91±4,29	-3,03±4,01	0,091
ОБ	-5,81±3,00	-2,50±2,87	0,009
ОТ/ОБ	+0,11±4,12	-0,45±4,37	0,744
Жировая масса	-8,28±8,86	-3,20±5,09	0,068
Общая вода	+4,93±5,19	-0,09±6,22	0,042
АКМ	+3,83±3,73	+0,44±2,57	0,010

Примечание. Использовался двухсторонний t-критерий Стьюдента, критическое значение уровня статистической значимости p<0,05.

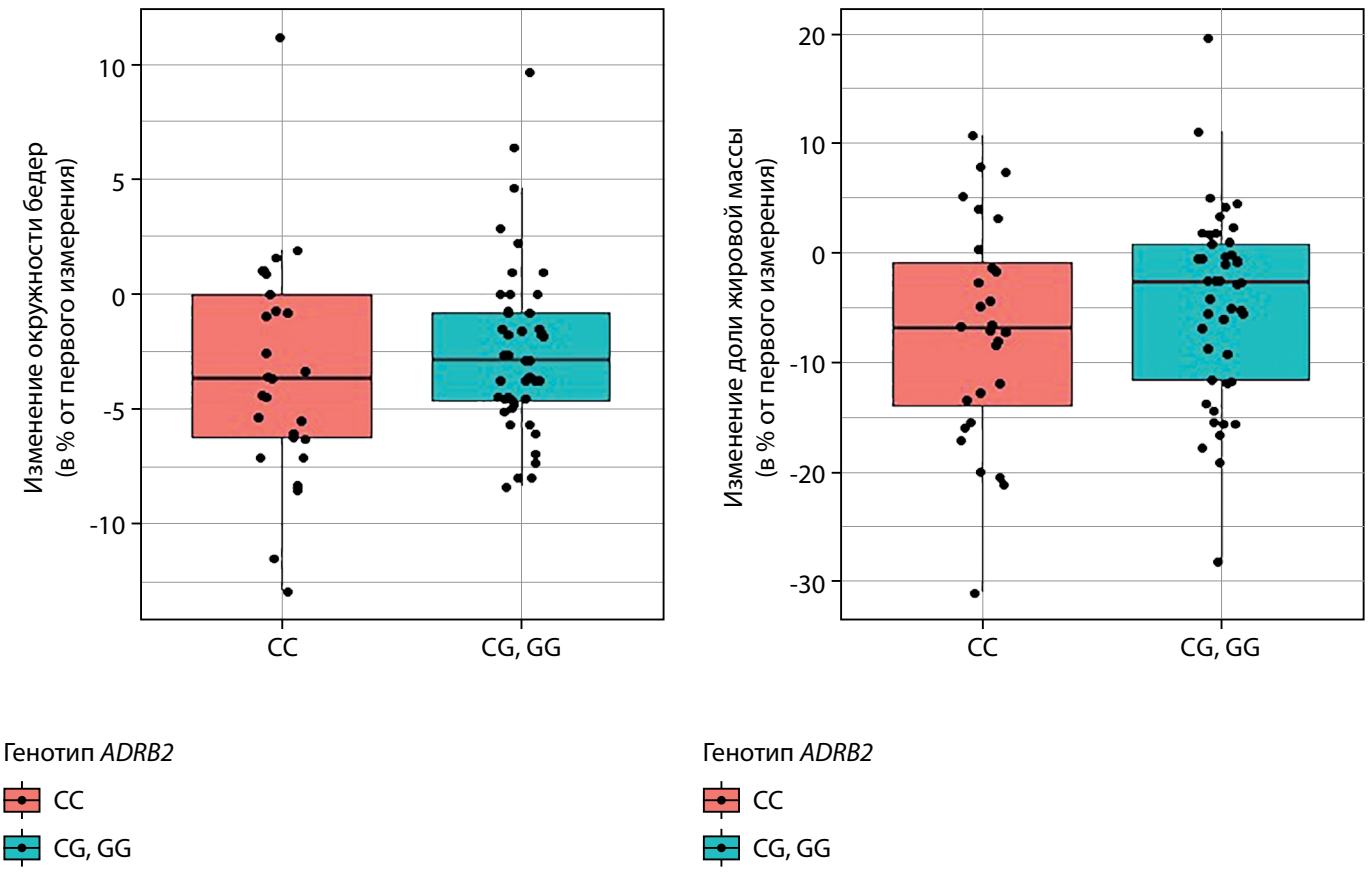

Рисунок 3. Ассоциация rs1042714 *ADRB2* с изменением окружности бедер у пациентов, принимавших метформин на фоне диетотерапии.

Figure 3. Association of rs1042714 *ADRB2* with changes in hip circumference in group of taking metformin in addition to diet therapy.

Рисунок 4. Ассоциация rs1042714 *ADRB2* с изменением доли жировой массы тела у пациентов, принимавших метформин на фоне диетотерапии.

Figure 4. Association of rs1042714 *ADRB2* with changes in the proportion of body fat mass in group of patients taking metformin in addition to diet therapy.

Дополнительные исходы исследования

В группе пациентов, принимавших метформин дополнительно к диетотерапии, у носителей гомозиготного генотипа CC rs1042714 *ADRB2* доля ОВ в организме в среднем повысилась по сравнению с носителями аллеля G (+4,93±5,19% против -0,09±6,22%; p=0,042; табл. 5, рис. 7). Такие же результаты в данной группе были получены и при анализе изменения доли активной клеточной массы: у гомозиготных носителей аллеля C данный показатель увеличился, в то время как у носителей аллеля G он в среднем остался на том же уровне (+3,83±3,73% против +0,44±2,57%, p=0,010;

Таблица 6. Влияние генотипа *ADRB2* на изменение показателей композиционного состава тела при приеме метформина на фоне диетотерапии

Показатель	Изменение показателей, % от первого измерения			p
	генотип CC (n=10)	генотип CG (n=9)	генотип GG (n=8)	
Масса тела	-6,15±3,91	-4,89±4,07	-3,47±5,09	0,439
ИМТ	-6,27±3,72	-5,02±3,82	-3,63±4,96	0,419
ОТ	-5,91±4,29	-3,37±4,35	-2,66±3,86	0,233
ОБ	-5,81±3,00	-2,73±2,57	-2,25±3,33	0,033
ОТ/ОБ	+0,11±4,12	-0,72±4,13	+0,13±4,89	0,913
Жировая масса	-8,28±8,86	-4,89±5,27	-1,29±4,42	0,108
Общая вода	+4,93±5,19	-1,09±8,17	+1,05±3,04	0,100
АКМ	+3,83±3,73	+0,92±2,16	-0,10±3,03	0,030

Примечание. Использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), критическое значение уровня статистической значимости p<0,05.

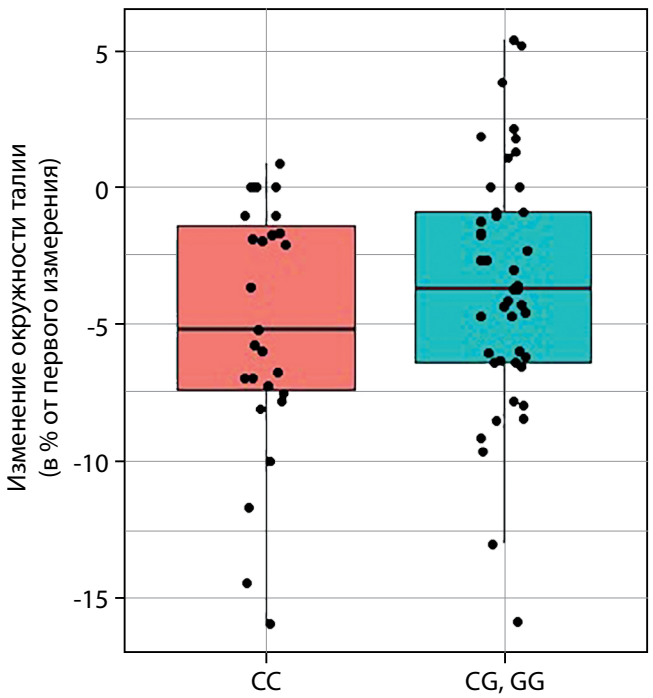

Рисунок 5. Ассоциация rs1042714 *ADRB2* с изменением окружности талии у пациентов, принимавших метформин на фоне диетотерапии.

Figure 5. Association of rs1042714 *ADRB2* with changes in waist circumference in group of patients taking metformin in addition to diet therapy.

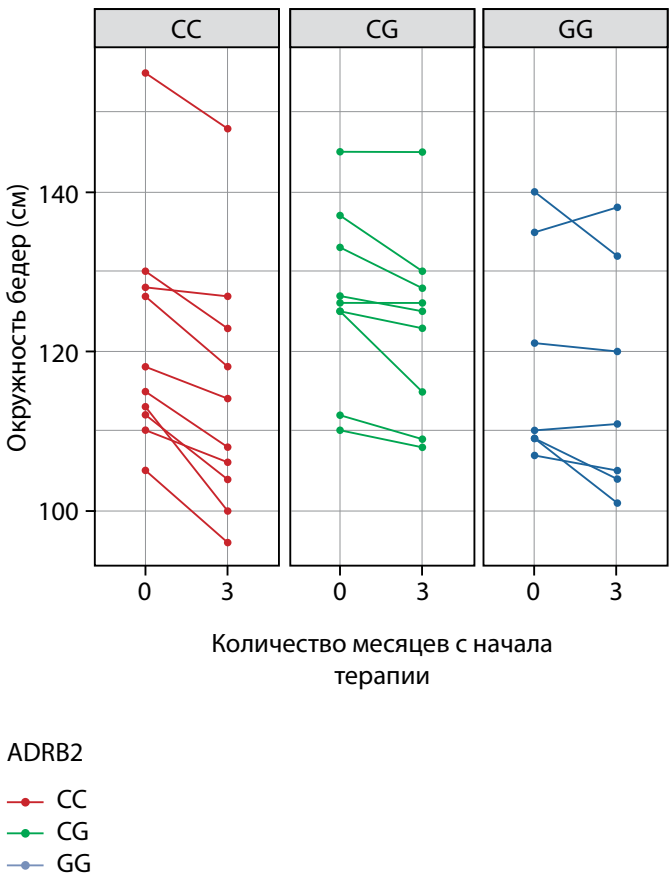

Рисунок 6. Ассоциация генотипа rs1042714 *ADRB2* с изменением окружности бедер у пациентов, принимавших метформин на фоне диетотерапии.

Figure 6. Association of rs1042714 *ADRB2* genotype with changes in hip circumference in group of patients taking metformin in addition to diet therapy.

табл. 5, рис. 8). Увеличение количества аллелей G сопровождалось более выраженной потерей активной клеточной массы. Значимые различия в изменении АКМ наблюдались между носителями гомозиготных генотипов GG и CC (p=0,033), но не между гомозиготными и гетерозиготными носителями (рис. 9).

Несмотря на наличие ассоциации изучаемых полиморфных маркеров с изменениями показателей жирового обмена, а также АКМ и водного компонента состава тела, взаимосвязи rs7903146 *TCF7L2* и rs1042714 *ADRB2* в исследуемых терапевтических группах с изменениями массы тела в целом не прослеживались (p>0,05).

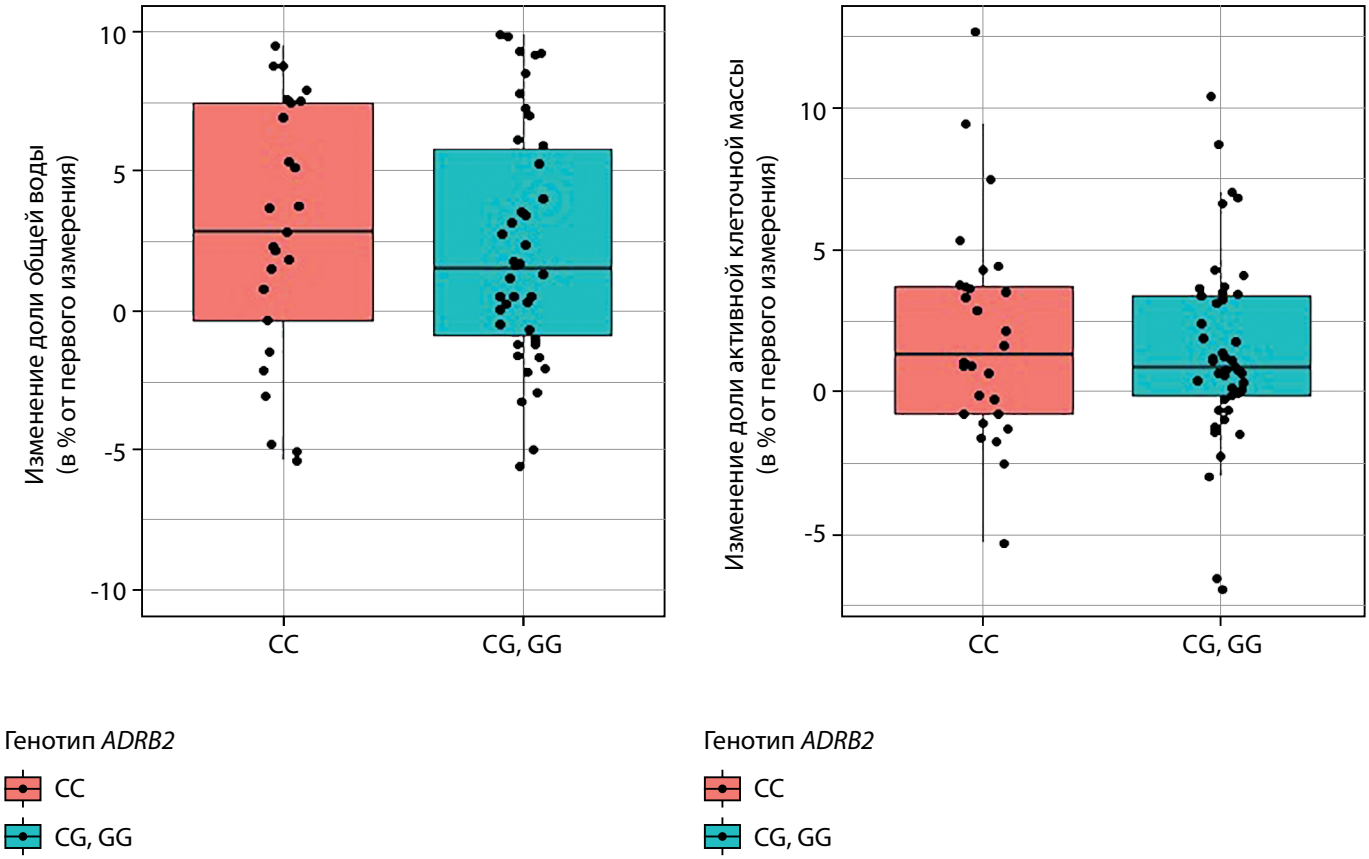

Рисунок 7. Ассоциация rs1042714 *ADRB2* с изменением доли общей воды у пациентов, принимавших метформин на фоне диетотерапии.

Figure 7. Association of rs1042714 *ADRB2* with changes in the proportion of total body water in group of patients taking metformin in addition to diet therapy.

Рисунок 8. Ассоциация rs1042714 *ADRB2* с изменением доли активной клеточной массы у пациентов, принимавших метформин на фоне диетотерапии.

Figure 8. Association of rs1042714 *ADRB2* with changes in the proportion of active cell mass in group of patients taking metformin in addition to diet therapy.

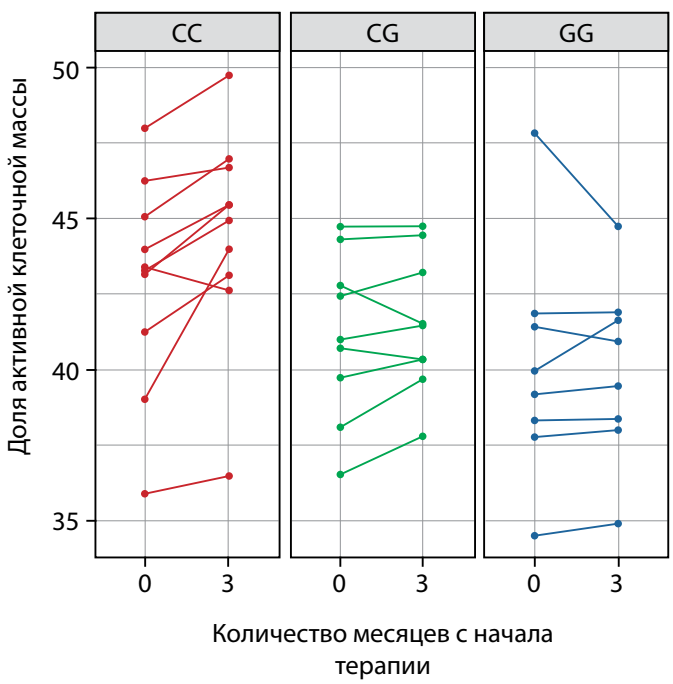

Рисунок 9. Ассоциация генотипа rs1042714 *ADRB2* с изменением доли активной клеточной массы у пациентов, принимавших метформин на фоне диетотерапии.

Figure 9. Association of rs1042714 *ADRB2* genotype with changes in the proportion of active cell mass in group of patients taking metformin in addition to diet therapy.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Репрезентативность подтверждается соответствием возрастных характеристик, средних значений ИМТ, распространенности избыточной массы тела и ожирения среди пациентов с ранними НУО в исследуемой выборке данным эпидемиологических исследований и реальной клинической практики. Небольшой объем выборки объясняется тем, что исследование носило одноцентровой характер и включало пациентов эндокринологического профиля ГАУЗ «Городская поликлиника №18», наблюдавшихся в ограниченный период времени, а также выбыванием пациентов в ходе проведения исследования.

Сопоставление с другими публикациями

Вывод о том, что носители аллеля риска T rs7903146 *TCF7L2* показали более выраженное снижение жировой массы тела при исключении из рациона простых углеводов и ограничении сложных углеводов и жиров, подтверждается и ранее проведенными исследованиями. Так, в работах N. Roswall et al. носители T-аллеля риска были более склонны к потере веса при условии соблюдения средиземноморского типа питания [30]. Отсутствие влияния аллеля T на прием метформина дополнительно к диетотерапии может быть объяснено тем, что аллель T rs7903146 *TCF7L2* ассоциирован с более низким уровнем базального инсулина, а также более низким индексом HOMA-IR [15, 31], что говорит о лучшей чувствительности периферических рецепторов к действию инсулина у носителей однонуклеотидной замены и, как следствие, менее выраженному действию метформина среди данных пациентов.

В нашем исследовании отсутствовала ассоциация полиморфного маркера rs1042714 *ADRB2* с изменением состава тела в группе диетотерапии. Такой же результат был получен в ранее проведенном исследовании The Diet Intervention Examining The Factors Interacting with Treatment Success (DIETFITS) [32]. Однако при добавлении метформина к схеме лечения мы наблюдали тенденцию к более выраженной потере жировой массы и перераспределению жировой ткани среди пациентов с отсутствием однонуклеотидной замены. Хотя сведения об ассоциации Gln27Glu *ADRB2* с изменениями жирового обмена до сих пор остаются противоречивыми, полученный нами результат, возможно, связан с наличием влияния данного ОНП на функцию β2-адренорецепторов жировой ткани. Дальнейшее увеличение объемов выборки поможет уточнить, является ли выявленная ассоциация закономерной.

Клиническая значимость результатов

Известно, что основным звеном патогенеза СД2 является инсулинорезистентность, причем уровень инсулинорезистентности прямо пропорционален количеству жировой ткани в организме. Снижение массы тела преимущественно за счет жирового компонента является патогенетически обоснованным методом профилактики развития СД2. Однако известно, что ответ пациентов на проводимые общепринятые при ранних НУО диетотерапию и терапию метформином может различаться в зависимости от генов, регулирующих углеводный и жировой обмены [33].

Согласно полученным нами данным, можно предсказать более эффективное снижение веса, причем за счет жирового компонента, носителям аллеля T rs7903146 *TCF7L2* при соблюдении общепринятой при НУО диетотерапии, однако при добавлении метформина к схеме лечения данный эффект не наблюдается. Назначение метформина с целью уменьшения жировой массы тела данной категории пациентов является генетически не обоснованным.

Также можно предсказать более существенную потерю жировой массы при добавлении метформина к схеме лечения носителям генотипа CC rs1042714 *ADRB2*. Таким образом, назначение метформина уже на этапе выявления ранних НУО среди данных пациентов будет способствовать более выраженной эффективности лечения.

Ограничения исследования

Проведенное исследование ограничено объемом и неоднородностью выборки. В исследуемой группе наблюдалось преобладание женщин (86%), также в выборку были включены пациенты с разными типами ранних НУО. Данные ограничения в будущем могут быть преодолены при расширении объема выборки и проведении стратифицированного статистического анализа.

Направления дальнейших исследований

Перспективы дальнейшего развития исследования заключаются в увеличении выборки пациентов, оценке показателей биоимпедансометрии в динамике через 12 мес, а также в анализе влияния сочетания вариантов полиморфных маркеров на изменения состава тела пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что уменьшение содержания жировой ткани в организме способствует улучшению чувствительности тканей к действию инсулина и, как следствие, снижению риска развития СД2. Полученные в ходе исследования данные позволяют предполагать, что полиморфные маркеры rs7903146 *TCF7L2* и rs1042714 *ADRB2* имеют ассоциацию с изменением жирового состава тела пациента при различных вариантах терапии ранних НУО. В случае получения подтверждающих данных на основе исследования больших по численности, однородных по этническому и половому составу выборок закономерности влияния данных ОНП должны быть учтены при назначении пациенту соответствующего лечения. Дальнейшее изучение эффектов *TCF7L2* и *ADRB2* и их взаимодействия с иными генами, участвующими в обмене жиров и углеводов, поможет прогнозировать результаты различных вариантов терапии и персонализировать подход к лечению ранних НУО.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена на базах ГАУЗ «Городская поликлиника №18» Министерства здравоохранения РТ, Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России с привлечением внебюджетных средств финансирования.

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

Участие авторов. Валеева Ф.В. — разработка концепции и дизайна исследования, общее руководство, интерпретация полученных результатов, анализ данных литературы, написание статьи; Медведева М.С. — подбор и обучение пациентов, проверка дневников питания, проведение генетической и инструментальной части исследования, интерпретация полученных результатов, анализ данных литературы, написание текста статьи; Киселева Т.А. — подбор и обучение пациентов, проверка дневников питания, интерпретация полученных результатов, написание текста статьи, анализ данных литературы; Хасанова К.Б. — подбор и обучение пациентов, проверка дневников питания, проведение генетической части исследования и ПГТТ, анализ данных литературы, написание текста статьи; Габидинова Г.Ф. — проведение генетической части исследования, статистический анализ данных, интерпретация полученных результатов, написание текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают благодарность ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России в лице д.м.н., проф. Семиной И.И. и м.н.с. Валеевой Е.В. за помощь в проведении молекулярно-генетической части исследования (экстракция ДНК, постановка ПЦР в реальном времени).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т. 22. — №S1. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(S1):1-144 (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/DM221S1.
2. Zhou J, Massey S, Story D, Li L. Metformin: An Old Drug with New Applications. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):2863. doi: https://doi.org/10.3390/ijms19102863
3. Bankura B, Das M. Inter-patient Variability in Clinical Efficacy of Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in West Bengal, India. *J Metab Syndr*. 2016;05(02). doi: https://doi.org/10.4172/2167-0943.1000198
4. Chen X, Ayala I, Shannon C, et al. The Diabetes Gene and Wnt Pathway Effector TCF7L2 Regulates Adipocyte Development and Function. *Diabetes.* 2018;67(4):554-568. doi: https://doi.org/10.2337/DB17-0318
5. Geoghegan G, Simcox J, Seldin MM, et al. Targeted deletion of Tcf7l2 in adipocytes promotes adipocyte hypertrophy and impaired glucose metabolism. *Molecular metabolism.* 2019;24:44-63. doi: https://doi.org/10.1016/J.MOLMET.2019.03.003
6. Yi F, Brubaker PL, Jin T. TCF-4 Mediates Cell Type-specific Regulation of Proglucagon Gene Expression by β-Catenin and Glycogen Synthase Kinase-3β. *J Biol Chem*. 2005;280(2):1457-1464. doi: https://doi.org/10.1074/jbc.M411487200
7. Zhou Y, Park SY, Su J, et al. TCF7L2 is a master regulator of insulin production and processing. *Human molecular genetics.* 2014;23(24):6419-6431. doi: https://doi.org/10.1093/HMG/DDU3598
8. Lou L, Wang J, Wang J. Genetic associations between Transcription Factor 7 like 2 rs7903146 polymorphism and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of 115,809 subjects. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11(1):1-7. doi: https://doi.org/10.1186/s13098-019-0451-9
9. Del Bosque-Plata L, Martínez-Martínez E, Espinoza-Camacho MÁ, Gragnoli C. The Role of TCF7L2 in Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2021;70(6):1220-1228. doi: https://doi.org/10.2337/DB20-0573
10. Никитин А.Г., Потапов В.А., Бровкин А.Н., и др. Ассоциация полиморфных маркеров гена TCF7L2 с сахарным диабетом типа 2 // *Клиническая практика.* — 2014. — Т. 5. — №1. — С. 4-11. [Nikitin AG, Potapov VA, Brovkin AN, et al. Association of the polymorphisms of the tcf7l2 genes with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Practice.* 2014;5(1):4-11. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.17816/clinpract514-11
11. van der Kroef S, Noordam R, Deelen J, et al. Association between the rs7903146 Polymorphism in the TCF7L2 Gene and Parameters Derived with Continuous Glucose Monitoring in Individuals without Diabetes. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149992. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149992
12. Gupta V, Khadgawat R, Ng HKT, et al. Association of TCF7L2 and ADIPOQ with Body Mass Index, Waist–Hip Ratio, and Systolic Blood Pressure in an Endogamous Ethnic Group of India. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012;16(8):948-951. doi: https://doi.org/10.1089/gtmb.2012.0051
13. McCaffery JM, Jablonski KA, Franks PW, et al. TCF7L2 Polymorphism, Weight Loss and Proinsulin:Insulin Ratio in the Diabetes Prevention Program. *PLoS One*. 2011;6(7):e21518. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021518
14. Li L, Wang J, Ping Z, et al. Interaction analysis of gene variants of TCF7L2 and body mass index and waist circumference on type 2 diabetes. *Clin Nutr*. 2020;39(1):192-197. doi: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.01.014
15. Noordam R, Zwetsloot CPA, de Mutsert R, et al. Interrelationship of the rs7903146 TCF7L2 gene variant with measures of glucose metabolism and adiposity: The NEO study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(2):150-157. doi: https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.10.012
16. Валеева Ф.В., Киселева Т.А., Хасанова К.Б., и др. Анализ ассоциаций полиморфных маркеров гена TCF7L2 с сахарным диабетом 2-го типа у жителей Республики Татарстан // *Медицинский альманах.* — 2017. — Т. 6. — №51. — С. 126-129. [Valeeva FV, Kiseleva TA, Khasanova KB, et al. Analysis of associations of polymorphous markers oftcf7l2 gene with diabetes mellitus of the 2nd type in the case of residents of the Republic of Tatarstan. *Meditsinskii al'manakh.* 2017;6(51):126-129. (In Russ.)].
17. Бондарь И.А., Филипенко М.Л., Шабельникова О.Ю., Соколова Е.А. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 и rs1801282 гена PPARG (Pro12Ala) с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области // *Сахарный диабет.* — 2013. — Т. 16. — №4. — С. 17-22. [Bondar' IA, Filipenko ML, Shabel'nikova OY, Sokolova EA. Rs7903146 variant of TCF7L2 gene and rs18012824 variant of PPARG2 gene (Pro12Ala) are associated with type 2 diabetes mellitus in Novosibirsk population. *Diabetes mellitus*. 2013;16(4):17-22. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/DM2013417-22
18. Brodde O-E. β1- and β2-Adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases. *Fundam Clin Pharmacol*. 2008;22(2):107-125. doi: https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2007.00557.x
19. Sarpeshkar V, Bentley DJ. Adrenergic-beta(2) receptor polymorphism and athletic performance. *Journal of human genetics*. 2010;55(8):479-485. doi: https://doi.org/10.1038/JHG.2010.42
20. Dahlman I, Arner P. Genetics of Adipose Tissue Biology. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2010;94:39-74. doi: https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375003-7.00003-0
21. Jalba MS, Rhoads GG, Demissie K. Association of codon 16 and codon 27 beta 2-adrenergic receptor gene polymorphisms with obesity: a meta-analysis. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(9):2096-2106. doi: https://doi.org/10.1038/oby.2008.327
22. Zhang H, Wu J, Yu L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms in Beta2-adrenergic receptor gene with obesity susceptibility: a meta-analysis. *PloS One.* 2014;9(6). doi: https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0100489
23. Hsiao TJ, Lin E. Evaluation of the glutamine 27 glutamic acid polymorphism in the adrenoceptor β2 surface gene on obesity and metabolic phenotypes in Taiwan. *J Investig Med.* 2014;62(2):310-315. doi: https://doi.org/10.2310/JIM.0000000000000030
24. Prior SJ, Goldberg AP, Ryan AS. ADRB2 haplotype is associated with glucose tolerance and insulin sensitivity in obese postmenopausal women. *Obesity*. 2011;19(2):396-401. doi: https://doi.org/10.1038/OBY.2010.197
25. Shakhanova A, Aukenov N, Nurtazina A, et al. Association of polymorphism genes LPL, ADRB2, AGT and AGTR1 with risk of hyperinsulinism and insulin resistance in the Kazakh population. *Biomedical reports*. 2020;13(5):1-10. doi: https://doi.org/10.3892/BR.2020.1342

26. Saliba LF, Reis RS, Brownson RC, et al. Obesity-related gene ADRB2, ADRB3 and GHRL polymorphisms and the response to a weight loss diet intervention in adult women. *Genetics and molecular biology*. 2014;37(1):15-22. doi: https://doi.org/10.1590/S1415-47572014000100005
27. Ruiz JR, Larrante E, Margareto J, et al. Role of β_2-adrenergic receptor polymorphisms on body weight and body composition response to energy restriction in obese women: preliminary results. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(1):212-215. doi: https://doi.org/10.1038/OBY.2010.130
28. Szendrei B, González-Lamuño D, Amigo T, et al. Influence of ADRB2 Gln27Glu and ADRB3 Trp64Arg polymorphisms on body weight and body composition changes after a controlled weight-loss intervention. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016;41(3):307-314. doi: https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0425
29. Кравцова О.А. Структура ядерного генофонда поволжских татар (по данным аутосомных микросателлитных локусов) // *Ученые записки Казанского университета. Серия Естественные науки*. — 2007. — Т. 149. — №2. — С. 138-147. [Kravtsova OA. Struktura yadernogo genofonda povolzhskikh tatar (po dannym autosomnykh mikrosatellitnykh lokusov). *Uchenye zapiski Kazanskogo universiteta. Seriya Estestvennye nauki*. 2007;149(2):138-147 (In Russ.)].
30. Roswall N, Ahluwalia TS, Romaguera D, et al. Association between Mediterranean and Nordic diet scores and changes in weight and waist circumference: influence of FTO and TCF7L2 loci 1-3. *Am J Clin Nutr*. 2014;100:1188-1197. doi: https://doi.org/10.3945/ajcn.114.089706
31. Dujic T, Bego T, Malenica M, et al. Effects of TCF7L2 rs7903146 variant on metformin response in patients with type 2 diabetes. *Bosn J Basic Med Sci*. 2019;19(4):368-374. doi: https://doi.org/10.17305/BJBMS.2019.4181
32. Gardner CD, Trepanowski JF, Gobbo LCD, et al. Effect of low-fat VS low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion the DIETFITS randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319(7):667-679. doi: https://doi.org/10.1001/JAMA.2018.0245
33. Pawlyk AC, KM Giacomini KM, McKeon C, et al. Metformin pharmacogenomics: current status and future directions. *Diabetes*. 2014;63(8):2590-2599. doi: https://doi.org/10.2337/DB13-1367

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*__Медведева Мария Сергеевна__ [__Mariya S. Medvedeva__, MD]; адрес: Россия, 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49 [address: 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Republic of Tatarstan, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8891-5114; eLibrary SPIN: 3109-0333; e-mail: medvmaria@mail.ru

Валеева Фарида Вадутовна, д.м.н., профессор [Farida V. Valeeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6000-8002; Researcher ID: X-5363-2019; eLibrary SPIN: 2082-3980; e-mail: val_farida@mail.ru
Киселева Татьяна Александровна, к.м.н. [Tat'yana A. Kiseleva, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8959-093X; Researcher ID: X-8889-2019; eLibrary SPIN: 8159-0120; e-mail: tattiana@mail.ru
Хасанова Камиля Булатовна [Kamilya B. Khasanova, MD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1825-487X; Researcher ID: X-8667-2019; eLibrary SPIN: 9494-9940; e-mail: kamilya_khasanova@mail.ru
Габидинова Гульназ Фаезовна [Gulnaz F. Gabidinova]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2616-5017; eLibrary SPIN: 8893-2184; e-mail: dayparadise@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Валеева Ф.В., Медведева М.С., Киселева Т.А., Хасанова К.Б., Габидинова Г.Ф. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 *TCF7L2*, rs1042714 *ADRB2* с изменением жирового компонента тела пациентов при различных вариантах терапии ранних нарушений углеводного обмена // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №1. — С. 7-18. doi: https://doi.org/10.14341/omet12807

TO CITE THIS ARTICLE:

Valeeva FV, Medvedeva MS, Kiseleva TA, Khasanova KB, Gabidinova GF. Association of rs7903146 *TCF7L2*, rs1042714 *ADRB2* with the changes in body fat mass in different types of therapy of early carbohydrate metabolism disorders. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):7-18. doi: https://doi.org/10.14341/omet12807