



Вклад полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* в формирование клинико-метаболических особенностей у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа

Д.Р. Исламова, Ф.В. Валеева, д.м.н., проф., Т.А. Киселева, к.м.н., доц.,
Э.С. Егорова, к.б.н., Р.А. Исаева, И.И. Ахметов, д.м.н.

Адрес для переписки: Татьяна Александровна Киселева, tattiana@mail.ru

Для цитирования: Исламова Д.Р., Валеева Ф.В., Киселева Т.А. и др. Вклад полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* в формирование клинико-метаболических особенностей у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (12): 6–13.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-12-6-13

*Сахарный диабет (СД) 2 типа характеризуется значительной гетерогенностью, обусловленной взаимодействием генетических и средовых факторов. Ген *SLC30A8*, кодирующий ZnT8, участвует в регуляции секреции инсулина. Полиморфизм rs13266634 ассоциирован с риском развития СД 2 типа, однако его вклад в формирование клинико-метаболических характеристик заболевания требует дальнейшего исследования.*

Цель – изучить ассоциацию полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* с клинико-метаболическими показателями у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа.

Материал и методы. Проведено одноцентровое одномоментное исследование с участием 152 пациентов с впервые выявленным СД 2 типа. Выполнены клиническое обследование, лабораторная оценка показателей углеводного и липидного обмена, биоимпедансный анализ состава тела, генотипирование rs13266634 *SLC30A8*. Статистический анализ включал сравнение характеристик пациентов в рамках трех моделей наследования, оценку отношения шансов (ОШ) и корреляционный анализ.

Результаты. Носительство аллеля С rs13266634 гена *SLC30A8* ассоциировано с более высокой частотой встречаемости дислипидемии и повышенным риском развития нарушений липидного обмена у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа (ОШ 6,19 (95% ДИ 1,37–28,08); $p = 0,018$). У носителей аллеля С выявлены более низкие значения С-пептида по сравнению с носителями генотипа ТТ (1133,32 [599,99; 1866,65] против 1799,98 [1324,99; 2449,98] пмоль/л; $p = 0,035$). В рецессивной модели генотип СС ассоциировался с более низкими значениями индекса НОМА-islet (CP-normal), уровня лептина и доли жировой массы по сравнению с носительством аллеля Т ($p < 0,05$). Корреляционный анализ подтвердил обратную связь числа копий аллеля С изучаемого варианта гена с показателями индекса НОМА-islet (CP-normal), лептина и доли жировой массы тела ($p < 0,05$).

Заключение. Полиморфизм rs13266634 гена *SLC30A8* связан с более низкими показателями секреторной функции β -клеток и дислипидемией, что может отражать его участие в формировании гетерогенности клинико-метаболических характеристик у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, *SLC30A8*, полиморфизм генов, дислипидемия, биоимпедансный анализ



Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа относится к социально значимым заболеваниям и характеризуется устойчивым ростом распространенности во всем мире. Согласно данным Международной диабетической федерации, в 2024 г. глобальная заболеваемость СД достигла 588,7 млн, при этом около 40% случаев оставались недиагностированными [1].

В Российской Федерации, так же как во всем мире, регистрируется увеличение встречаемости СД. С 2000 г. количество пациентов с данным заболеванием возросло более чем в два раза [2]. Особую медико-социальную значимость СД определяет высокая частота развития системных сосудистых осложнений, которые фактически являются ведущей причиной инвалидизации и преждевременной смерти больных, что диктует необходимость совершенствования существующих подходов к профилактике, ранней диагностике и лечению патологии [3].

Биологические процессы, лежащие в основе развития СД 2 типа, включают нарушение секреции инсулина и инсулинорезистентность (ИР). Различия в патогенетических механизмах формируют фенотипическую гетерогенность пациентов с СД 2 типа, в частности возраст дебюта заболевания, характер и темпы развития осложнений, а также ответ на терапевтические вмешательства [4]. Несмотря на то что факторы окружающей среды и образа жизни являются хорошо установленными детерминантами риска развития СД 2 типа, вклад генетических факторов может достигать 69%. Полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association studies, GWAS), посвященные СД 2 типа, позволили идентифицировать свыше 500 локусов генетического риска, демонстрирующих различный характер связи с клиническими фенотипами, что отражает сложность и многофакторность генетической архитектуры данного заболевания. С учетом выраженной фенотипической и генетической гетерогенности СД 2 типа особую актуальность приобретают исследования, направленные не только на выявление ассоциаций генетических маркеров с риском развития заболевания, но и на оценку их связи с различными клиническими характеристиками патологии [5].

Снижение секреторной функции β -клеток поджелудочной железы рассматривается как один из центральных патогенетических механизмов развития СД 2 типа. Поддержание адекватной секреции инсулина требует строгого контроля внутриклеточной концентрации ионов цинка в β -клетках поджелудочной железы, играющих ключевую роль в процессах кристаллизации, хранения и высвобождения инсулина [6, 7]. Регуляция транспорта цинка в β -клетках осуществляется белками-переносчиками 8-го типа (ZnT8). Белок ZnT8 кодируется геном *SLC30A8*, расположенным в хромосомном регионе 8q24.11, при этом его экспрессия преимущественно осуществляется в β -клетках островков Лангерганса.

Дефицит цинка сопровождается снижением экспрессии ZnT8, что нарушает внутриклеточный транспорт и накопление ионов цинка в β -клетках и, как следствие, приводит к дестабилизации секреции инсулина [8]. В экспериментальных исследованиях показано, что нарушение транспорта цинка, обусловленное дефектами гена *SLC30A8*, сопровождается снижением секреторной активности β -клеток и кристаллизацией инсулина [9].

Роль гена *SLC30A8* в патогенезе СД 2 типа подтверждена результатами ряда масштабных геномных ассоциативных исследований. Среди выявленных вариантов наиболее значимая ассоциация с заболеванием была продемонстрирована для однонуклеотидного полиморфизма rs13266634 [10, 11]. Вместе с тем, несмотря на обнаруженные различия в выраженности эффекта данного полиморфизма в отдельных этнических группах, его значение в формировании подтипов СД 2 типа и связанных с ними клинических характеристик остается недостаточно изученным.

Цель исследования – изучить ассоциацию полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* с клинико-метаболическими показателями у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа.

Материал и методы

Проведено одномоментное одноцентровое наблюдательное исследование с участием пациентов с впервые выявленным СД 2 типа. Работа выполнялась с января 2024 г. по июль 2025 г. на базе ГАУЗ «Городская поликлиника № 18» г. Казани. Лабораторный этап, включавший гормональные и генетические исследования, проводился на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России.

Критерии включения в исследование:

- ✓ пациенты с впервые установленным диагнозом СД 2 типа;
- ✓ возраст старше 18 лет;
- ✓ подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз СД 2 типа устанавливали в соответствии с критериями Комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения по СД (1999 г.).

Критерии исключения:

- ✓ наличие предиабета, СД 1 типа и других специфических типов СД;
- ✓ инсулинотерапия;
- ✓ перенесенный инфаркт миокарда, коронарное вмешательство или инсульт в течение трех месяцев, предшествовавших включению в исследование;
- ✓ алкогольная и/или наркотическая зависимость;
- ✓ наличие психических расстройств;
- ✓ беременность и период лактации;
- ✓ прием препаратов, оказывающих влияние на жировой и углеводный обмен;
- ✓ тяжелые формы печеночной и почечной недостаточности.



Организация и проведение исследования осуществлялись в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (протокол № 10 от 21.11.2023). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Стандартное обследование включало сбор жалоб, анамнеза (наследственность, сопутствующие заболевания), физикальный осмотр с оценкой антропометрических параметров (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ)).

В рамках рутинной клинической практики в ГАУЗ «Городская поликлиника № 18» г. Казани проводилась лабораторная оценка биохимических показателей (глюкоза, общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицериды, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, общий билирубин, мочевины, креатинин, расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, мочевины, гликированного гемоглобина (HbA1c). Методом иммуноферментного анализа на автоматическом фотометре BioTek ELx800 (BioTek Instruments Inc., США) определяли уровень инсулина и С-пептида, для чего использовали наборы реагентов АО «Вектор-Бест» (Россия), а также уровень лептина и адипонектина с помощью наборов реагентов DRG (DRG Instruments GmbH, Германия). Для оценки ИР и функциональной активности β -клеток поджелудочной железы использовали расчетные индексы. Инсулинорезистентность определяется по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{гликемия натощак (ммоль/л)} / 22,5$. Функциональная активность β -клеток устанавливается по формуле: $\text{НОМА-}\beta = (20 \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)}) / (\text{гликемия натощак (ммоль/л)} - 3,5)$ [12]. Дополнительно рассчитывали модифицированные с учетом уровня С-пептида индексы, такие как НОМА-IR (СР) и НОМА-islet (СР-normal): индекс НОМА-IR (СР) = $1,5 + \text{гликемия натощак (ммоль/л)} \times \text{С-пептид натощак (нг/мл)} / 2800$, индекс НОМА-islet (СР-normal) = $0,27 \times \text{С-пептид натощак (нг/мл)} / (\text{гликемия натощак (ммоль/л)} - 3,5) + 50$ [13]. Для оценки композиционного состава тела проводилась биоимпедансометрия с помощью анализатора ABC-02 (ООО НТЦ «МЕДАСС», Россия).

Генотипирование полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе CFX96 (BioRad, США) с использованием коммерческих реагентов СибДНК (ИХБФМ СО РАН, Россия). Материалом для выделения ДНК являлась цельная кровь.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.12.2 (ООО «Статтех»,

Россия). Соответствие распределения генотипов равновесию Харди – Вайнберга оценивалось с помощью критерия χ^2 . Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка или критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные показатели при нормальном распределении представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при отклонении распределения от нормального – в виде медианы и межквартильного интервала ($Me [Q1; Q3]$). Категориальные переменные описывали с указанием абсолютных значений и процента. Сравнение количественных показателей между двумя группами проводили с использованием t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна – Уитни/критерия Бруннера – Мюнцеля, между тремя и более группами – с применением ANOVA или критерия Краскела – Уоллиса с апостериорными сравнениями (критерий Тьюки или метод Данн с поправкой Холма). Категориальные данные анализировали с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. В качестве меры эффекта рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Направление и теснота корреляционной связи оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 152 пациента (95 женщин и 57 мужчин) с впервые выявленным СД 2 типа. Средний возраст участников исследования составил $58,37 \pm 12,04$ года, ИМТ – $31,85 \pm 5,11$ кг/м², ОТ – $108,46 \pm 13,67$ см, ОБ – $111,47 \pm 11,24$ см, медиана уровня глюкозы натощак – $8,0 [7,22; 9,48]$ ммоль/л, HbA1c – $6,8 [6,50; 7,80]$ %, инсулина – $13,30 [8,55; 22,28]$ мкЕд/мл, С-пептида – $1199,99 [599,99; 1933,31]$ пмоль/л. У большинства пациентов регистрировалось сочетание не менее двух факторов риска развития СД 2 типа. Наиболее распространенными оказались дислипидемия (91,9%), артериальная гипертензия (86,8%), возраст 45 лет и более (83,5%), ожирение (62,7%) и отягощенный семейный анамнез по СД 2 типа (54,7%).

По результатам генотипирования полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* установлено, что СС-генотип имел место у 67 (44,1%) пациентов, СТ-генотип – у 75 (49,3%), ТТ-генотип – у 10 (6,6%) пациентов. Распространенность рискованного аллеля С составила 68,8%. Распределение частоты встречаемости аллелей и генотипов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 3,34; p = 0,07$).

Группы носителей разных генотипов и аллелей, выделенные в рамках кодоминантной, доминантной и рецессивной моделей наследования, были сопоставимы по полу и возрасту. Не выявлено статистически значимой разницы по частоте встречаемости таких факторов риска, как избыточная масса тела, артериальная гипертензия, отягощенная наследственность



Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с СД 2 типа с позиции полиморфизма rs13266634 гена SLC30A8

Показатель	Кодоминантная модель наследования			p	Доминантная модель наследования		p	Рецессивная модель наследования		p
	СС (n = 67)	СТ (n = 75)	ТТ (n = 10)		СС + СТ (n = 142)	ТТ (n = 10)		СС (n = 67)	СТ + ТТ (n = 85)	
Возраст, лет (M ± SD)	58,54 ± 11,91	57,56 ± 12,18	63,30 ± 11,75	0,365	58,02 ± 12,02	63,30 ± 11,75	0,181	58,54 ± 11,91	58,24 ± 12,20	0,879
Мужчины/женщины, абс.	27/40	26/49	4/6	0,776	4/6	53/89	1	27/40	30/55	0,527
ИМТ, кг/м ² (Ме [Q1; Q3]/M ± SD)	30,74 [27,98; 33,77]	32,04 [29,30; 35,60]	30,60 [29,65; 34,22]	0,323	31,60 [28,60; 35,30]	30,60 [29,65; 34,22]	0,991	31,22 ± 5,19	32,35 ± 5,02	0,179
ОТ, см (M ± SD)	107,72 ± 13,37	108,95 ± 14,14	109,78 ± 13,15	0,835	108,37 ± 13,75	109,78 ± 13,15	0,766	107,72 ± 13,37	109,04 ± 13,96	0,564
ОБ, см (M ± SD)	111,00 ± 10,74	111,66 ± 12,07	113,29 ± 6,21	0,861	111,37 ± 11,46	113,29 ± 6,21	0,662	111,00 ± 10,74	111,81 ± 11,65	0,682
ОТ/ОБ, абс. (Ме [Q1; Q3])	0,97 [0,93; 1,01]	0,96 [0,91; 1,03]	1,02 [0,93; 1,05]	0,802	0,96 [0,92; 1,02]	1,02 [0,93; 1,05]	0,509	0,97 [0,93; 1,01]	0,96 [0,91; 1,03]	0,843
Ожирение, абс. (%)	36 (53,7)	51 (68,0)	7 (70,0)	0,280	87 (61,3)	7 (70,0)	1	36 (53,7)	58 (68,2)	0,213
Избыток массы тела, абс. (%)	22 (32,8)	18 (24,0)	3 (30,0)	0,301	40 (28,2)	3 (30,0)	0,744	22 (32,8)	21 (24,7)	0,124
Отягощенная наследственность по СД 2 типа, абс. (%)	33 (49,3)	44 (58,7)	5 (50,0)	0,600	77 (54,2)	5 (50,0)	0,769	33 (49,3)	49 (57,6)	0,663
Артериальная гипертензия, абс. (%)	56 (83,6)	65 (86,7)	10 (100)	0,291	121 (85,2)	10 (100)	0,358	56 (83,6)	75 (88,2)	0,548
Дислипидемия, абс. (%)	63 (94,0)	67 (89,3)	7 (70,0)	0,080	130 (91,5)	7 (70,0)	0,016	63 (94,0)	74 (87,1)	0,522

по СД 2 типа, а также по выраженности висцерального ожирения (ОТ/ОБ). Во всех трех моделях наследования отмечалась направленная тенденция к снижению частоты ожирения и более низким значениям ИМТ, ОТ и ОБ у носителей генотипа СС и аллеля С, однако статистически значимых различий получено не было ($p > 0,05$). Обращала внимание более высокая распространенность дислипидемии у носителей аллеля С по сравнению с носителями генотипа ТТ (91,5 и 70,0%; $p = 0,016$) (табл. 1). При этом вероятность развития нарушений липидного обмена у данной группы пациентов возрастала в 6,19 раза (ОШ 6,19 (95% ДИ 1,37–28,08); $p = 0,018$).

При сравнении лабораторных параметров пациентов с впервые выявленным СД 2 типа в зависимости от полиморфизма rs13266634 гена SLC30A8 получены следующие результаты. В доминантной модели наследования у носителей аллеля С отмечались более низкие значения С-пептида по сравнению с носителями генотипа ТТ (1133,32 [599,99; 1866,65] против 1799,98 [1324,99; 2449,98] пмоль/л; $p = 0,035$). В кодоминантной модели различия имели характер статистической тенденции, при этом более низкие показатели С-пептида также регистрировались

у носителей генотипа СС (958,32 [599,99; 1808,32], 1266,65 [656,83; 1883,31] и 1799,98 [1324,99; 2449,98] пмоль/л при генотипах СС, СТ и ТТ соответственно; $p = 0,067$). Анализ показателей ИР и функциональной активности β -клеток поджелудочной железы выявил более низкие значения индекса НОМА-islet (CP-normal) у носителей генотипа СС по сравнению с носителями аллеля Т (58,22 [33,08; 124,90] против 84,90 [50,55; 157,14] соответственно; $p = 0,042$). В кодоминантной модели наблюдалась направленная тенденция к более низким показателям НОМА-islet (CP-normal) у носителей аллеля С по сравнению с носителями генотипа ТТ, а самые низкие значения были характерны для носителей генотипа СС (58,22 [33,08; 124,90], 80,23 [49,88; 155,62] и 115,91 [86,86; 172,29] у пациентов с генотипами СС, СТ и ТТ соответственно; $p = 0,066$). Дополнительно при корреляционном анализе установлена статистически значимая обратная связь числа копий аллеля С rs13266634 гена SLC30A8 со значениями индекса НОМА-islet (CP-normal) ($r_s = -0,187$; $p = 0,023$). При анализе рецессивной модели наследования регистрировалась тенденция к более низким показателям НОМА-% β у носителей генотипа СС относительно носителей



Таблица 2. Лабораторные параметры пациентов с СД 2 типа с позиции полиморфизма rs13266634 гена SLC30A8

Показатель	Кодоминантная модель наследования			p	Доминантная модель наследования		p	Рецессивная модель наследования		p
	СС (n = 67)	СТ (n = 75)	ТТ (n = 10)		СС + СТ (n = 142)	ТТ (n = 10)		СС (n = 67)	СТ + ТТ (n = 85)	
Глюкоза, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	8,03 [7,27; 8,96]	7,96 [7,19; 9,48]	7,93 [7,35; 14,09]	0,89	8,00 [7,21; 9,41]	7,93 [7,35; 14,09]	0,666	8,03 [7,27; 8,96]	7,96 [7,20; 9,50]	0,914
НbA1c, % (Ме [Q1; Q3])	6,75 [6,50; 7,83]	6,95 [6,50; 7,60]	7,75 [6,42; 10,38]	0,754	6,80 [6,50; 7,78]	7,75 [6,42; 10,38]	0,606	6,75 [6,50; 7,83]	6,95 [6,50; 7,78]	0,715
Инсулин, мкЕд/мл (Ме [Q1; Q3])	11,72 [7,70; 19,40]	14,60 [8,95; 22,93]	14,80 [10,10; 26,20]	0,277	13,30 [8,33; 20,80]	14,80 [10,10; 26,20]	0,453	11,72 [7,70; 19,40]	14,60 [9,30; 23,50]	0,12
С-пептид, пмоль/л (Ме [Q1; Q3])	958,32 [599,99; 1808,32]	1266,65 [656,83; 1883,31]	1799,98 [1324,99; 2449,98]	0,067	1133,32 [599,99; 1866,65]	1799,98 [1324,99; 2449,98]	0,035	958,32 [599,99; 1808,32]	1366,65 [699,99; 1966,65]	0,146
НОМА-IR (Ме [Q1; Q3])	4,18 [2,69; 7,27]	4,63 [2,68; 8,35]	6,08 [4,04; 7,79]	0,604	4,39 [2,66; 7,52]	6,08 [4,04; 7,79]	0,408	4,18 [2,69; 7,27]	4,97 [2,75; 8,07]	0,456
НОМА-%β (Ме [Q1; Q3])	52,57 [24,59; 124,12]	76,00 [42,91; 135,82]	85,84 [54,78; 113,85]	0,209	69,73 [32,54; 131,87]	85,84 [54,78; 113,85]	0,704	52,57 [24,59; 124,12]	80,49 [43,85; 133,33]	0,077
НОМА-IR (CP) (Ме [Q1; Q3])	2,89 [1,67; 5,63]	3,67 [1,65; 4,80]	4,99 [3,34; 7,32]	0,208	3,32 [1,67; 5,28]	4,99 [3,34; 7,32]	0,076	2,89 [1,67; 5,63]	3,82 [2,04; 5,29]	0,654
НОМА-islet (CP-normal) (Ме [Q1; Q3])	58,22 [33,08; 124,90]	80,23 [49,88; 155,62]	115,91 [86,86; 172,29]	0,066	68,46 [37,73; 144,85]	115,91 [86,86; 172,29]	0,114	58,22 [33,08; 124,90]	84,90 [50,55; 157,14]	0,042
Лептин, нг/мл (Ме [Q1; Q3])	9,74 [3,70; 17,28]	14,75 [8,39; 21,40]	20,89 [10,99; 25,68]	0,023	13,44 [5,87; 20,22]	20,89 [10,99; 25,68]	0,155	9,74 [3,70; 17,28]	15,00 [8,57; 22,07]	0,009
Адипонектин, мкг/мл (Ме [Q1; Q3])	4,32 [2,83; 7,48]	7,50 [2,81; 9,64]	5,54 [3,00; 8,83]	0,374	4,71 [2,78; 8,90]	5,54 [3,00; 8,83]	1,000	4,32 [2,83; 7,48]	7,40 [2,81; 9,64]	0,182
Общий холестерин, ммоль/л (M ± SD)	5,53 ± 1,58	5,48 ± 1,31	5,78 ± 1,42	0,453	5,62 ± 1,36	5,53 ± 1,58	0,844	5,78 ± 1,42	5,49 ± 1,33	0,209
ЛПНП, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	3,05 [2,50; 3,88]	3,15 [2,74; 3,61]	3,48 [2,80; 3,98]	0,843	3,09 [2,62; 3,79]	3,48 [2,80; 3,98]	0,625	3,05 [2,50; 3,88]	3,17 [2,74; 3,68]	0,669
ЛПВП, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	1,41 [1,25; 1,80]	1,42 [1,14; 1,71]	1,48 [1,13; 1,58]	0,908	1,42 [1,15; 1,80]	1,48 [1,13; 1,58]	0,859	1,41 [1,25; 1,80]	1,43 [1,13; 1,70]	0,664
Триглицериды, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	1,82 [1,12; 2,62]	1,50 [1,06; 2,01]	1,69 [1,39; 2,48]	0,342	1,71 [1,08; 2,30]	1,69 [1,39; 2,48]	0,569	1,82 [1,12; 2,62]	1,52 [1,08; 2,01]	0,236

аллеля Т (52,57 [24,59; 124,12] против 80,49 [43,85; 133,33] соответственно; $p = 0,077$). При сравнении значений глюкозы натощак, НbA1c, инсулина, индекса НОМА-IR и НОМА-IR (CP) по трем анализируемым моделям наследования значимых различий выявлено не было (табл. 2).

Анализ уровня адипокинов с учетом полиморфизма rs13266634 гена SLC30A8 показал, что для носителей генотипа СС по сравнению с носителями аллеля Т были характерны достоверно более низкие значения лептина как в кодоминантной (9,74 [3,70; 17,28] у носителей генотипа СС,

14,75 [8,39; 21,40] у носителей генотипа СТ и 20,89 [10,99; 25,68] у носителей генотипа ТТ; $p = 0,023$), так и в рецессивной модели наследования (9,74 [3,70; 17,28] у носителей генотипа СС против 15,00 [8,57; 22,07] у носителей аллеля Т; $p = 0,009$) (см. табл. 2). Согласно результатам корреляционного анализа, имела место обратная связь числа копий аллеля С изучаемого варианта гена с уровнем лептина ($r_s = -0,268$; $p = 0,005$).

Сравнительный анализ липидограммы в рамках трех моделей наследования статистически значимых различий не обнаружил (см. табл. 2).



Таблица 3. Параметры композиционного состава тела пациентов с СД 2 типа с позиции полиморфизма rs13266634 гена SLC30A8

Показатель	Кодоминантная модель наследования			p	Доминантная модель наследования		p	Рецессивная модель наследования		p
	СС (n = 67)	СТ (n = 75)	ТТ (n = 10)		СС + СТ (n = 142)	ТТ (n = 10)		СС (n = 67)	СТ + ТТ (n = 85)	
Жировая масса, кг (Me [Q1; Q3])	29,00 [24,10; 36,70]	33,20 [26,90; 40,40]	31,20 [31,15; 33,65]	0,179	30,80 [25,07; 39,60]	31,20 [31,15; 33,65]	0,625	29,00 [24,10; 36,70]	32,00 [27,05; 40,02]	0,064
Скелетно-мышечная масса, кг (Me [Q1; Q3])	21,30 [18,10; 30,60]	20,50 [17,90; 28,70]	19,50 [18,15; 23,65]	0,742	20,75 [17,95; 29,93]	19,50 [18,15; 23,65]	0,656	21,30 [18,10; 30,60]	20,50 [17,82; 28,32]	0,479
Доля скелетно- мышечной массы, % (Me [Q1; Q3]/M ± SD)	42,20 [39,30; 46,90]	42,10 [39,40; 46,30]	40,20 [38,15; 43,40]	0,537	42,15 [39,32; 46,38]	40,20 [38,15; 43,40]	0,358	42,58 ± 5,72	41,77 ± 5,73	0,418
Доля жировой массы, % (Me [Q1; Q3])	37,70 [30,90; 39,50]	39,50 [33,10; 42,80]	39,50 [35,05; 42,35]	0,086	37,80 [32,45; 42,05]	39,50 [35,05; 42,35]	0,567	37,70 [30,90; 39,50]	39,50 [33,08; 42,97]	0,027
Индекс жировой массы, кг/м ² (Me [Q1; Q3])	11,10 [9,40; 13,00]	12,60 [9,80; 14,60]	11,40 [10,45; 13,15]	0,256	11,95 [9,70; 14,50]	11,40 [10,45; 13,15]	0,918	11,10 [9,40; 13,00]	12,50 [9,78; 14,60]	0,102
Индекс скелетно- мышечной массы, кг/м ² (Me [Q1; Q3])	8,20 [7,10; 10,00]	8,00 [7,30; 9,60]	7,60 [6,95; 9,10]	0,770	8,10 [7,12; 9,70]	7,60 [6,95; 9,10]	0,591	8,20 [7,10; 10,00]	7,95 [7,07; 9,53]	0,563

При оценке параметров композиционного состава тела в зависимости от исследуемого полиморфизма была отмечена более низкая доля жировой массы у носителей генотипа СС по сравнению с носителями аллеля Т (37,70 [30,90; 39,50] против 39,50 [33,08; 42,97]% соответственно; $p = 0,027$). Аналогичные изменения с уровнем, приближенным к статистической значимости, выявлены при анализе кодоминантной модели у носителей генотипа СС по сравнению с носителями генотипов СТ и ТТ (37,70 [30,90; 39,50] против 39,50 [33,10; 42,80] и 39,50 [35,05; 42,35]% соответственно; $p = 0,086$). Кроме того, установлены более низкая жировая масса тела у носителей генотипа СС по сравнению с носителями аллеля Т (29,00 [24,10; 36,70] против 32,00 [27,05; 40,02] кг соответственно; $p = 0,064$) (табл. 3). Корреляционный анализ также свидетельствовал о наличии обратной связи между числом копий аллеля С и долей жировой массы тела ($r = -0,187$; $p = 0,029$).

Обсуждение

Роль гена SLC30A8 в патогенезе СД 2 типа подтверждена результатами GWAS, в которых аллель С полиморфизма rs13266634 ассоциирован с риском развития заболевания преимущественно через нарушения секреторной функции β -клеток [6, 10, 14]. С учетом гетерогенности СД 2 типа в настоящее время обсуждается вклад генетических факторов в формирование отдельных фенотипов, что определило цель настоящего исследования – оценить

ассоциацию rs13266634 гена SLC30A8 с клинико-метаболическими особенностями у пациентов с впервые установленным СД 2 типа.

Согласно результатам нашего исследования, полиморфизм rs13266634 гена SLC30A8 связан преимущественно с показателями секреторной функции β -клеток. Более низкие значения С-пептида и индекса HOMA-islet (CP-normal) у носителей аллеля С указывают на снижение функционального резерва β -клеток у данной группы пациентов. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, подтверждающими участие гена SLC30A8 в формировании подтипа СД 2 типа, связанного с дисфункцией β -клеток. В ряде крупных исследований было показано, что ассоциированные с СД 2 типа локусы могут быть сгруппированы в кластеры в зависимости от преобладающего механизма действия – нарушения секреции инсулина или ИР. В работе Н. Kim и соавт., выполненной с использованием кластерного анализа локусов СД 2 типа, ген SLC30A8 был отнесен к β -клеточному кластеру со сниженной секрецией инсулина и относительным инсулинодефицитом [15]. Дальнейшие работы, посвященные изучению гетерогенности СД 2 типа, подтвердили, что ряд локусов, включая ген SLC30A8, формируют отдельный подтип заболевания, связанный с дисфункцией β -клеток [5]. Аналогичные выводы сделаны S. Ghatan и соавт. Так, при построении кластер-специфических полигенных шкал риска ген SLC30A8 также вошел в группу генетических вариантов, определяющих инсулин-дефицитный




фенотип СД 2 типа [16]. Было подчеркнуто, что влияние rs13266634 реализуется преимущественно через секреторную активность β -клеток, а не через периферическую ИР.

В настоящем исследовании наряду с ассоциациями полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* с секреторной дисфункцией β -клеток выявлена его связь с параметрами липидного обмена. Носительство аллеля С коррелировало с более высокой распространенностью дислипидемии по сравнению с носительством генотипа ТТ, что может отражать формирование специфического клиничко-метаболического профиля. Следует отметить, что данные о связи rs13266634 с липидным обменом ограничены. Большинство исследований выполнено в популяциях без СД 2 типа, преимущественно при ожирении и метаболическом синдроме. Так, в бразильской когорте пациентов с ожирением показана ассоциация вариантов гена *SLC30A8*, включая rs13266634, с уровнем ЛПВП [17]. В другом исследовании у женщин с избыточной массой тела и андрогидным типом распределения жира установлена связь аллеля С с гипертриглицеридемией и тенденцией к снижению уровня ЛПВП [18]. В то же время в ряде исследований, включая исследования с участием пациентов с СД 2 типа, значимых ассоциаций с показателями липидного обмена не обнаружено [19, 20].

В нашем исследовании у носителей генотипа СС выявлены более низкие уровни лептина и меньшая доля жировой массы тела по сравнению с носителями аллеля Т. В литературе описано, что влияние rs13266634 на риск развития и прогрессирования СД 2 типа может быть более выражено в подтипах заболевания, характеризующихся меньшей ролью ожирения и более значимым вкладом дисфункции β -клеток, что частично

перекликается с полученными нами результатами. В частности, в работе К. Ху и соавт. показано, что эффект rs13266634 гена *SLC30A8* различается между подтипами СД 2 типа в зависимости от массы тела, при этом ассоциации с показателями секреции инсулина были более выражены у лиц без ожирения [21]. В совокупности это позволяет предположить, что носительство аллеля С может быть связано с фенотипом, при котором секреторная дисфункция β -клеток играет более значимую роль в прогрессировании СД 2 типа, чем избыточная жировая масса.

Заключение

Генетические полиморфизмы способны детерминировать не только предрасположенность к развитию СД 2 типа, но и вариабельность его клинического течения. Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что rs13266634 гена *SLC30A8* может вносить вклад в развитие СД 2 типа, характеризующегося более выраженной секреторной дисфункцией β -клеток в сочетании с особенностями липидного профиля и композиционного состава тела. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования на больших выборках с применением стандартизированных подходов к подтипуированию СД 2 типа и анализом генетических ассоциаций в отдельных фенотипических группах. В перспективе это будет способствовать разработке персонализированных подходов к стратификации риска и ведению пациентов на ранних этапах заболевания, что позволит повысить эффективность профилактики и замедлить развитие диабетических осложнений. 

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 11th ed. 2025.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. Сахарный диабет. 2019; 22 (2S): 4–61.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. Сахарный диабет. 2025; 28 (5S): 1–175.
4. Wang X., Strizich G., Hu Y., et al. Genetic markers of type 2 diabetes: Progress in genome-wide association studies and clinical application for risk prediction. J. Diabetes. 2016; 8 (1): 24–35.
5. Suzuki K., Hatzikotoulas K., Southam L., et al. Genetic drivers of heterogeneity in type 2 diabetes pathophysiology. Nature. 2024; 627 (8003): 347–357.
6. Chimienti F., Devergnas S., Favier A., Seve M. Identification and cloning of a beta-cell-specific zinc transporter, ZnT-8, localized into insulin secretory granules. Diabetes. 2004; 53 (9): 2330–2337.
7. Chimienti F., Favier A., Seve M. ZnT-8, a pancreatic beta-cell-specific zinc transporter. Biometals. 2005; 18 (4): 313–317.
8. Waters K.M., Stram D.O., Hassanein M.T., et al. Consistent association of type 2 diabetes risk variants found in Europeans in diverse racial and ethnic groups. PLoS Genet. 2010; 6 (8): e1001078.
9. Nicolson T.J., Bellomo E.A., Wijesekara N., et al. Insulin storage and glucose homeostasis in mice null for the granule zinc transporter ZnT8 and studies of the type 2 diabetes-associated variants. Diabetes. 2009; 58 (9): 2070–2083.



10. Cauchi S., Del Guerra S., Choquet H., et al. Meta-analysis and functional effects of the *SLC30A8* rs13266634 polymorphism on isolated human pancreatic islets. *Mol. Genet. Metab.* 2010; 100 (1): 77–82.
11. 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): 381–394.
12. Cersosimo E., Solis-Herrera C., Trautmann M.E., et al. Assessment of pancreatic β -cell function: review of methods and clinical applications. *Curr. Diabetes Rev.* 2014; 10 (1): 2–42.
13. Li X., Zhou Z.G., Qi H.Y., et al. Replacement of insulin by fasting C-peptide in modified homeostasis model assessment to evaluate insulin resistance and islet beta cell function. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2004; 29 (4): 419–423.
14. Dong F., Zhang B.-H., Zheng S.-L., et al. Association between *SLC30A8* rs13266634 polymorphism and risk of T2DM and IGR in Chinese population: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol.* 2018; 9: 564.
15. Kim H., Westerman K.E., Smith K., et al. High-throughput genetic clustering of type 2 diabetes loci reveals heterogeneous mechanistic pathways of metabolic disease. *Diabetologia.* 2023; 66 (3): 495–507.
16. Ghatan S., van Rooij J., van Hoek M., et al. Defining type 2 diabetes polygenic risk scores through colocalization and network-based clustering of metabolic trait genetic associations. *Genome Med.* 2024; 16 (1): 10.
17. De Campos Ferreira F., de Souza Pinhel M.A., Watanabe L.M., Diani L. Associations of *SLC30A8* polymorphisms with metabolic and dietary parameters in a Brazilian obesity cohort. *Hum. Nutr. Metab.* 2025; 43: 200351.
18. Sá D., Mendonça M.I., Sousa F., et al. Association of obesity-related genetic variants with android fat patterning and cardiometabolic risk in women. *Genes (Basel).* 2025; 16 (9): 1019.
19. Aiseoglu B., Parmaksız A., Ulusal D. Investigation of *Slc30a8* (Rs13266634) gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus patients. *Eurasian Mol. Biochem. Sci.* 2023; 2 (2): 6–13.
20. Ngwa N.E., Matshazi D.M., Davison G.M., et al. Association between the *MTNR1B*, *HHEX*, *SLC30A8*, and *TCF7L2* single nucleotide polymorphisms and cardiometabolic risk profile in a mixed ancestry South African population. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1): 17122.
21. Xu K., Lv H., Zhang J., et al. The common rs13266634 C > T variant in *SLC30A8* contributes to the heterogeneity of phenotype and clinical features of both type 1 and type 2 diabetic subtypes. *Acta Diabetol.* 2022; 59 (4): 545–552.

Contribution of the rs13266634 Polymorphism in the *SLC30A8* Gene to the Formation of Clinical and Metabolic Features in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus

D.R. Islamova, F.V. Valeeva, PhD, Prof., T.A. Kiseleva, PhD, Assoc. Prof., E.S. Egorova, PhD, R.A. Isaeva, I.I. Akhmetov, PhD

Kazan State Medical University

Contact person: Tatyana A. Kiseleva, tattiana@mail.ru

*Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is characterized by significant heterogeneity due to the interaction of genetic and environmental factors. The *SLC30A8* gene, encoding ZnT8, is involved in the regulation of insulin secretion. The rs13266634 polymorphism is associated with the risk of developing T2DM; however, its contribution to the formation of clinical and metabolic characteristics of the disease requires further investigation.*

Objectives – to study the association of the rs13266634 polymorphism in the *SLC30A8* gene with clinical and metabolic parameters in patients with newly diagnosed T2DM.

Material and methods. A single-center cross-sectional study involving 152 patients with newly diagnosed T2DM was conducted. Clinical examination, laboratory assessment of carbohydrate and lipid metabolism parameters, bioimpedance analysis of body composition, and genotyping of rs13266634 *SLC30A8* were performed. Statistical analysis included comparison of patient characteristics across three inheritance models, odds ratio (OR) assessment, and correlation analysis.

Results. Carriage of the C allele of rs13266634 in the *SLC30A8* gene is associated with a higher frequency of dyslipidemia and an increased risk of its development in patients with newly diagnosed T2DM (OR 6.19 (95% CI 1.37–28.08); $p = 0.018$). C allele carriers exhibited lower C-peptide levels compared to the TT genotype (1133.32 [599.99; 1866.65] vs 1799.98 [1324.99; 2449.98] pmol/L; $p = 0.035$). In the recessive model, the CC genotype was associated with lower values of the HOMA-islet (CP-normal) index, leptin levels, and fat mass percentage compared to T allele carriers ($p < 0.05$). Correlation analysis confirmed an inverse relationship between the number of copies of the C allele of the studied gene variant and the HOMA-islet (CP-normal) index, leptin, and body fat mass percentage ($p < 0.05$).

Conclusion. The rs13266634 polymorphism in the *SLC30A8* gene is associated with lower indices of β -cell secretory function and dyslipidemia, which may reflect its involvement in the formation of heterogeneity in clinical and metabolic characteristics in patients with newly diagnosed T2DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, *SLC30A8*, gene polymorphism, dyslipidemia, bioimpedance analysis