

# Ассоциация полиморфизма *rs7903146* гена *TCF7L2* с низкими концентрациями аутоантител при латентном аутоиммунном диабете взрослых (LADA)

© Силко Ю.В.<sup>1</sup>, Никонова Т.В.<sup>1</sup>, Иванова О.Н.<sup>1</sup>, Степанова С.М.<sup>1</sup>, Шестакова М.В.<sup>1,2</sup>, Дедов И.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва

**Цель.** Определить в выборках больных латентным аутоиммунным диабетом взрослых (LADA) и здоровых индивидов частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs7903146* гена *TCF7L2*. Провести сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов, изучить ассоциацию с развитием болезни.

**Материалы и методы.** Обследовано 96 пациентов (46 женщин и 50 мужчин) с LADA-диабетом и 201 человек из группы контроля. Проведено количественное определение аутоантител GADA, ICA, IA-2A и ZnT8 в сыворотке крови пациентов LADA. Всем испытуемым провели типирование *rs7903146* гена *TCF7L2*.

**Результаты.** При сравнении частот аллелей и генотипов *rs7903146* гена *TCF7L2* обнаружено увеличение частоты T аллеля и генотипа T+ у пациентов с LADA-диабетом с низкими концентрациями аутоантител по сравнению с группой пациентов с высокими концентрациями и с контролем. Установлена ассоциация аллеля T и генотипа T+ с LADA-диабетом с низкими концентрациями аутоантител ( $p=0,02$ ;  $OR=1,85$ ;  $CI(95\%)=1,10-3,13$  и  $p=0,04$ ;  $OR=2,14$ ;  $CI(95\%)=1,01-4,53$  для аллеля T и генотипа T+).

**Заключение.** Результаты исследования позволяют предполагать, что пациенты с LADA с низкими концентрациями аутоантител имеют генетически обусловленное сходство с СД2.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; латентный аутоиммунный диабет взрослых; LADA; *rs7903146*; *TCF7L2*

## Association of polymorphism *rs7903146* gene *TCF7L2* with low concentrations of autoantibodies in latent autoimmune diabetes of adults (LADA)

Iuliia V. Silco<sup>1</sup>, Tatyana V. Nikonova<sup>1</sup>, Olga N. Ivanova<sup>1</sup>, Svetlana M. Stepanova<sup>1</sup>, Marina V. Shestakova<sup>1,2</sup>, Ivan I. Dedov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Aim.** To determine the frequencies of alleles and genotypes of polymorphic marker *rs7903146* of the *TCF7L2* gene in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and healthy individuals. The aims of the study were also to compare the distribution of alleles and genotypes and to explore the association with the development of LADA.

**Materials and methods.** A total of 96 patients (46 females and 50 males) with LADA and 201 healthy individuals were examined. A quantitative determination of autoantibodies GADA, ICA, IA-2A and ZnT8 in the serum of LADA patients was performed. All patients underwent genotyping of *rs7903146* of the *TCF7L2* genes.

**Results.** There was an increased frequency of the T allele and genotype T+ of marker *rs7903146* of the *TCF7L2* gene in patients with LADA with low concentrations of autoantibodies compared to a group of patients with high concentrations and with controls. We observed significant associations of the T allele and genotype T+ with LADA in patients with low concentrations of autoantibodies [ $p = 0.02$ ; odds ratio (OR) = 1.85; 95% confidence interval (CI) = 1.10–3.13 and  $p = 0.04$ ; OR = 2.14; 95% CI = 1.01–4.53 for the T allele and genotype T+, respectively].

**Conclusion.** The results of the study suggest that LADA patients with low concentrations of autoantibodies have a genetically pre-determined similarity with patients with type 2 diabetes.

**Keywords:** diabetes mellitus; latent autoimmune diabetes of adults; LADA; *rs7903146*, *TCF7L2*

**Л**атентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA) – медленно-прогрессирующее аутоиммунное заболевание [1], характеризующееся наличием аутоантител к компонентам островковых клеток и вместе с тем клинической картиной сахарного диабета

2 типа (СД2) в дебюте. Рядом авторов было выдвинуто предположение о том, что пациенты с LADA – гетерогенная популяция, в которой выделяются подгруппы с преобладанием признаков СД 1 типа (СД1) и с преобладанием признаков СД2. Данное деление также произ-

водится на основе количества и концентрации антител. Пациенты с LADA с высокой концентрацией антител имеют фенотип, схожий с пациентами с СД1: молодой возраст на момент начала заболевания, низкий уровень С-пептида натощак, что является признаком снижения функции поджелудочной железы и высокой вероятности последующей потребности в экзогенном инсулине, редко – признаки метаболического синдрома, а также наличие вариантов гаплотипов и генотипов HLA, высокоассоциированных с развитием СД1. Другая подгруппа LADA с низкой концентрацией аутоантител фенотипически больше напоминает пациентов с СД2 – старше возраст дебюта, повышенный индекс массы тела (ИМТ), дислипидемия, отсутствие высокопредрасполагающих генотипов HLA. В нескольких исследованиях были сделаны попытки выявить гетерогенность LADA, исследуя иммунные и генетические маркеры. Одним из изучаемых генов является ген *TCF7L2* – ген транскрипционного фактора 7, подобного 2-му [2, 3]. Этот генетический маркер, как показано во многих исследованиях, ассоциирован с СД2 и не встречается при классическом СД1.

Ген *TCF7L2* расположен в области 10q25.3. *TCF7L2* является составной частью Wnt-сигнального пути [4]. С помощью этого сигнального механизма регулируются процессы развития, функциональной активности  $\beta$ -клеток. *TCF7L2* может оказывать влияние на пролиферацию и дифференцировку  $\beta$ -клеток. Была продемонстрирована выраженная ассоциация полиморфизмов гена *TCF7L2* – *rs12255372* и *rs7903146* с развитием СД2 [5, 6, 7], что не было отмечено при СД1 [8, 9].

Выполнен ряд работ по изучению ассоциации полиморфизма *rs7903146* гена *TCF7L2* с развитием LADA, при этом в литературе представлены противоречивые данные. В некоторых исследованиях продемонстрировано повышение у пациентов с LADA частот аллеля и генотипов полиморфизма *rs7903146* гена *TCF7L2*, ассоциированных с СД2 [10–14]. Но в одном исследовании повышения частот аллелей и генотипов гена *TCF7L2*, ассоциированных с СД2, у пациентов с LADA обнаружено не было [15].

В нашем исследовании мы изучали возможную ассоциацию полиморфного маркера *rs7903146* гена *TCF7L2* с развитием LADA-диабета в русской популяции.

## Цель

Определить в выборках больных LADA и здоровых индивидов частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs7903146* гена *TCF7L2*, а также провести сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов в выборках, изучить ассоциацию с развитием болезни.

## Материалы и методы

Обследовано 96 пациентов (46 женщин и 50 мужчин) с различной длительностью LADA-диабета (от 1 месяца до 5 лет). Диагноз латентного аутоиммунного диабета взрослых устанавливался пациентам с дебютом заболевания в возрасте старше 30 лет, постепенным началом,

наличием, по крайней мере, одного положительного аутоантитела, ассоциированного с СД, отсутствием кетонурии, нормальными значениями базальной концентрации С-пептида.

У всех обследуемых пациентов были выявлены положительные аутоантитела. Контрольную группу составили практически здоровые лица (201 человек), сопоставимые по возрасту и полу с исследуемой группой пациентов. Медиана возраста пациентов на момент постановки диагноза составила 34 года [31,0; 42,0]. Критериями включения в контрольную группу были: данные об отсутствии нарушений углеводного обмена, отсутствие отягощенной наследственности по аутоиммунным заболеваниям. Выборка была этнически однородна.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (протокол №17 от 24.10.2012). Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании..

Всем пациентам и здоровым лицам из группы контроля проведено типирование полиморфизма гена *TCF7L2 rs7903146*; методом случай-контроль выполнено исследование ассоциации *rs7903146* с заболеванием LADA. Наличие аллеля T в генотипе обозначается в статье как T+ (носитель аллеля).

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с помощью Wizard Genomic DNA (Promega Inc., USA). Концентрацию ДНК определяли с помощью BioPhotometr (Eppendorf AG, Germany). Типирование *rs7903146* проводили, используя TaqMan® SNP Genotyping Assay (ThermoFisherScientific, USA) в соответствии с инструкциями производителя.

Иммунологическое исследование включало определение аутоантител к цитоплазматическим структурам  $\beta$ -клеток (ICA), к глутаматдекарбоксилазе (GADA), к тирозинфосфатазе (IA-2A), к транспортеру цинка – T8 (ZnT8). Количественное определение антител осуществляли твердофазным иммуноферментным методом ELISA (Medizym anti-IA2, Medipan; Isletest-GAD ELISA, Biomerica; Isletest – ICA ELISA, Biomerica; Medizym anti-ZnT8, Medipan).

Группа LADA была разделена на 2 подгруппы по концентрации аутоантител, ассоциированных с СД. Значения GADA, ICA, IA-2A выше 20 Ед/мл расценивались как высокие [16, 17]. Значения антител ZnT8 выше 30 Ед/мл (двукратное превышение референсных значений) расценивались как высокие.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 8.0). Описательные статистические данные представлены в виде: медианы и интерквартильного интервала Me [25; 75] и массовой доли %. Сравнение групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом по U-критерию Манна-Уитни. Сравнение групп по качественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с помощью таблиц сопряженности с использованием точного двустороннего критерия Фишера или критерия  $\chi^2$ .

Нулевой гипотезой считается предположение об отсутствии различий между группами. Распределение частот генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Степень ассоциации оценивали с помощью показателя соотношения шансов (odds ratio). OR вычисляли с помощью программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях "случай-контроль"» [18]. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Определяли доверительный интервал для OR (CI (95%)).

## Результаты и обсуждение

При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs7903146* гена *TCF7L2* в группах LADA и здорового контроля статистически достоверных различий обнаружено не было (табл. 1).

Стратификация группы LADA на две подгруппы позволила выявить значимые различия. 35 человек с LADA-диабетом имели низкие концентрации одного или нескольких аутоантител (АТ), 61 – высокие концентрации.

В группе LADA с низкими концентрациями АТ по сравнению с группой LADA с высокими концентрациями аллель Т ( $p=0,03$ ;  $OR=1,99$ ;  $CI(95\%)=1,07-3,71$ ) и генотип Т+ ( $p=0,04$ ;  $OR=2,41$ ;  $CI(95\%)=1,02-5,71$ ) встречались чаще. Данные представлены в табл. 2.

При анализе распределения частот аллелей и генотипов *rs7903146* гена *TCF7L2* в группах LADA с низкими концентрациями АТ и здорового контроля аллель Т и генотип Т+ ( $p=0,02$ ;  $OR=1,85$ ;  $CI(95\%)=1,10-3,13$  и  $p=0,04$ ;  $OR=2,14$ ;  $CI(95\%)=1,01-4,53$  для Т-аллеля и Т+генотипа соответственно) также чаще встречались в группе LADA с низкими концентрациями АТ. Данные представлены в табл. 3.

Распределение частот аллелей и генотипов *rs7903146* *TCF7L2* в группе LADA с высокими концентрациями АТ и группе контроля значимо не отличались ( $p=0,76$  для аллелей и  $p=0,9$  для генотипов).

Таким образом, установлена ассоциация аллеля Т и генотипа Т+ с LADA-диабетом с низкими концентрациями АТ.

## Обсуждение

СД1 и СД2 являются заболеваниями с полигенным наследованием. Наибольшее значение из известных генетических маркеров СД1 имеют гены, расположенные в области главного комплекса гистосовместимости (HLA). Считается, что LADA – это вариант СД1 с медленным прогрессированием. Это подтверждают исследования по изучению роли HLA при LADA, так, установлена ассоциация HLA класса II с разви-

Таблица 1

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs7903146* гена *TCF7L2* у пациентов с LADA и в контрольной группе

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение $\chi^2$	Уровень значимости $p$	OR	
	LADA, n=96	Контроль, n=201			значение	CI 95%
Аллель С	0,682	0,724	1,09	0,3	0,82	0,56–1,19
Аллель Т	0,318	0,276			1,22	0,84–1,77
Генотип С/С	46 (0,479)	106 (0,527)	1,20	0,55	0,82	0,51–1,34
Генотип С/Т	39 (0,406)	79 (0,393)			1,06	0,64–1,74
Генотип Т/Т	11 (0,115)	16 (0,080)			1,50	0,67–3,36

Таблица 2

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs7903146* гена *TCF7L2* у пациентов с LADA с низкими и высокими концентрациями аутоантител, ассоциированными с развитием аутоиммунного СД

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение $\chi^2$	Уровень значимости $p$	OR	
	LADA-низкие АТ* (n=35)	LADA-высокие АТ** (n=61)			значение	CI 95%
Аллель С	0,586	0,738	4,74	0,03	0,50	0,27–0,94
Аллель Т	0,414	0,262			1,99	1,07–3,71
Генотип С/С	12 (0,343)	34 (0,557)	4,55	0,1	0,41	0,18–0,98
Генотип С/Т	17 (0,486)	22 (0,361)			1,67	0,72–3,89
Генотип Т/Т	6 (0,171)	5 (0,082)			2,32	0,65–8,24
Генотип С/С	0,343	0,557	4,10	0,04	0,41	0,18–0,98
Генотип С/Т + Т/Т (Т+)	0,657	0,443			2,41	1,02–5,71

\*LADA-низкие АТ – наличие у пациента низких концентраций одного или нескольких аутоантител; \*\* LADA- высокие АТ – наличие у пациента высоких концентраций аутоантител, ассоциированных с СД

Таблица 3

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs7903146* гена *TCF7L2* у пациентов с LADA с низкими концентрациями аутоантител, ассоциированными с развитием аутоиммунного СД, и в контрольной группе

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение $\chi^2$	Уровень значимости $p$	OR	
	LADA-низкие АТ* (n=35)	Контроль, n=201			значение	CI 95%
Аллель С	0,586	0,724	5,46	0,02	0,54	0,32–0,91
Аллель Т	0,414	0,276			1,85	1,10–3,13
Генотип С/С	12 (0,343)	106 (0,527)	5,36	0,07	0,47	0,22–0,99
Генотип С/Т	17 (0,486)	79 (0,393)			1,46	0,71–3,00
Генотип Т/Т	6 (0,171)	16 (0,080)			2,39	0,87–6,61
Генотип С/С	0,343	0,527	4,06	0,04	0,47	0,22–0,99
Генотип С/Т + Т/Т (Т+)	0,657	0,473			2,14	1,01–4,53

\*LADA-низкие АТ – наличие у пациента низких концентраций одного или нескольких аутоантител

тием как LADA, так и СД1 [19, 20]. При этом наличие, как правило, только одного предрасполагающего гаплотипа в сочетании с протективным или нейтральным в генотипе больных LADA, вероятно, обуславливает менее агрессивное течение заболевания [21]. Ситуация изменилась с обнаружением ассоциации между полиморфизмами гена *TCF7L2* и СД2 и ее отсутствием при СД1 [5–7]. Повышение частоты ассоциированных с СД2 генотипов обнаружено также у пациентов с LADA [10]. Было выдвинуто предположение, что LADA – это «гибридная» форма СД, а не просто частный случай СД1. Состоялись исследования по изучению ассоциации вариантов гена *TCF7L2* при LADA, при этом в литературе представлены противоречивые данные. Servin С с коллегами обнаружили у пациентов с LADA, как и у больных с СД2, повышение частот СТ/ТТ генотипов *rs7903146* гена *TCF7L2* (52,8%,  $p=0,03$  и 54,1%,  $p=3 \times 10^{-7}$  для LADA и СД2 соответственно) по сравнению с группой контроля (44,8%) и пациентами с СД1 (43,3%) [10]. В другом исследовании была установлена ассоциация Т-аллеля с развитием СД2 и LADA. Носители Т-аллеля имели более низкий ИМТ [11]. Другими авторами была обнаружена ассоциация ТТ-генотипа с LADA-диабетом (15% против 6%,  $p=0,03$ ; OR=2,81, CI (95%)=1,11–7,23). У лиц с предрасполагающим генотипом были отмечены более низкие значения базального С-пептида ( $p<0,01$ ) [12]. Zampetti S с соавт. описали у больных LADA с низким титром антител GADA и пациентов с СД2 повышение частот СТ/ТТ генотипов по сравнению с больными LADA с высоким титром GADA, больными СД1 и группой контроля ( $p \leq 0,04$  для всех сравнений). У больных LADA-диабетом с низким титром антител GADA, а также у пациентов с СД2 отмечено повышение частоты Т-аллеля [13]. Bakhtadze E с соавт. указывают на увеличение частот генотипов СТ/ТТ у лиц с СД в возрасте от 15 до 34 лет с отрицательными антителами к GAD по сравнению с GADA-положительными пациентами (53% против 43%,  $p=0,0004$ ) [14]. Тем не менее, по результатам одного из исследований ассоциация между полиморфизмом *rs7903146* гена *TCF7L2* и LADA не была установлена [16]. Многие исследователи не обнаружили подобной ассо-

циации гена *TCF7L2* с СД1 [8, 9]. Однако Redondo MJ с соавторами в своей работе по изучению ассоциации вариантов *TCF7L2* у детей с СД1 описывают следующее распределение генотипов: для пациентов с одним положительным АТ,  $n=15$  – СС 40%, СТ 26,7%, ТТ 33,3%; для пациентов с  $\geq 2$  АТ соответственно,  $n=56$  – СС 50%, СТ 42,9%, ТТ 7,1%,  $p=0,024$  [22].

В нашем исследовании стратификация группы LADA на две подгруппы по уровню аутоантител позволила выявить статистически значимые различия в распределении частот аллелей и генотипов маркера *rs7903146* гена *TCF7L2* в группе LADA с низкими концентрациями аутоантител по сравнению с группой с высокими концентрациями и с группой контроля. Установлена ассоциация аллеля Т и генотипа Т+ с LADA-диабетом с низкими концентрациями АТ.

Таким образом, результаты исследования позволяют предполагать, что группа пациентов с LADA с низкими концентрациями аутоантител имеет генетически обусловленное сходство с СД2. LADA является не только гетерогенной, но и «гибридной» формой диабета, сочетающей не только клинические проявления СД1 и СД2, но и их генетические маркеры. Исследование в русской популяции проведено впервые.

Поскольку исследование проведено на небольшой выборке больных, полученные данные требуют дальнейшего анализа.

## Дополнительная информация

### Информация о финансировании

Финансирование осуществлялось в рамках научной программы ФГБУ «Эндокринологический научный центр»: «Геномные, постгеномные и протеомные технологии в изучении механизмов развития сахарного диабета и его осложнений».

### Информация о финансировании и конфликте интересов

Данная работа является частью диссертационного исследования аспиранта ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Силко Ю.В., научный руководитель – д.м.н. Никонова Т.В. Авторы декларируют отсутствие иных явных и потенциальных конфликтов интересов, свя-

занных с публикацией данной статьи, о которых необходимо сообщить.

**Участие авторов:** Дедов И.И. — утверждение концепции и дизайна исследования; окончательная проверка и правка текста рукописи; Шестакова М.В. — непосредственное руководство научным исследованием, научная редакция рукописи; Никонова Т.В. — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация результатов исследования,

проверка и правка текста рукописи; Иванова О.Н. — выполнение лабораторных исследований, проверка и правка текста рукописи; Силко Ю.В. — сбор клинического материала, проведение проб, статистическая обработка результатов исследования, интерпретация результатов, написание текста рукописи; Степанова С.М. — выполнение лабораторных исследований, интерпретация результатов.

## Список литературы | References

- Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia*. 2016;59(1):13-20. doi: 10.1007/s00125-015-3789-z
- Tuomi T, Santoro N, Caprio S, et al. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *The Lancet*. 2014;383(9922):1084-1094. doi: 10.1016/s0140-6736(13)62219-9
- Grant SF, Hakonarson H, Schwartz S. Can the genetics of type 1 and type 2 diabetes shed light on the genetics of latent autoimmune diabetes in adults? *Endocr Rev*. 2010;31(2):183-193. doi: 10.1210/er.2009-0029
- Wagner R, Staiger H, Ullrich S, et al. Untangling the interplay of genetic and metabolic influences on beta-cell function: Examples of potential therapeutic implications involving TCF7L2 and FFAR1. *Molecular Metabolism*. 2014;3(3):261-267. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2014.01.001
- Tong Y, Lin Y, Zhang Y, et al. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BMC Medical Genetics*. 2009;10(1). doi: 10.1186/1471-2350-10-15
- Assmann TS, Duarte GC, Rheinheimer J, et al. The TCF7L2 rs7903146 (C/T) polymorphism is associated with risk to type 2 diabetes mellitus in Southern-Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(9):918-925. doi: 10.1590/0004-2730000003510
- Wang J, Zhang J, Li L, et al. Association between rs12255372 in the TCF7L2 gene with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2013;46(4):382-393. doi: 10.1590/1414-431x20132677
- Raj SM, Howson JM, Walker NM, et al. No association of multiple type 2 diabetes loci with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(10):2109-2116. doi: 10.1007/s00125-009-1391-y
- Basile KJ, Guy VC, Schwartz S, Grant SF. Overlap of genetic susceptibility to type 1 diabetes, type 2 diabetes, and latent autoimmune diabetes in adults. *Curr Diab Rep*. 2014;14(11):550. doi: 10.1007/s11892-014-0550-9
- Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57(5):1433-1437. doi: 10.2337/db07-0299
- Lukacs K, Hosszufalusi N, Dinya E, et al. The type 2 diabetes-associated variant in TCF7L2 is associated with latent autoimmune diabetes in adult Europeans and the gene effect is modified by obesity: a meta-analysis and an individual study. *Diabetologia*. 2012;55(3):689-693. doi: 10.1007/s00125-011-2378-z
- Szepietowska B, Moczulski D, Wawrusiewicz-Kurylonek N, et al. Transcription factor 7-like 2-gene polymorphism is related to fasting C peptide in latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Acta Diabetol*. 2010;47(1):83-86. doi: 10.1007/s00592-009-0133-4
- Zampetti S, Spolefini M, Petrone A, et al. Association of TCF7L2 gene variants with low GAD autoantibody titre in LADA subjects (NIRAD Study 5). *Diabet Med*. 2010;27(6):701-704. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.02997.x
- Bakhtadze E, Cervin C, Lindholm E, et al. Common variants in the TCF7L2 gene help to differentiate autoimmune from non-autoimmune diabetes in young (15-34 years) but not in middle-aged (40-59 years) diabetic patients. *Diabetologia*. 2008;51(12):2224-2232. doi: 10.1007/s00125-008-1161-2
- Petteresen E, Skorpén F, Kvaloy K, et al. Genetic heterogeneity in latent autoimmune diabetes is linked to various degrees of autoimmune activity: results from the Nord-Trøndelag Health Study. *Diabetes*. 2010;59(1):302-310. doi: 10.2337/db09-0923
- Lohmann T, Kellner K, Verlohen HJ, et al. Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetologia*. 2001;44(8):1005-1010. doi: 10.1007/s001250100602
- Rosário PWS, Reis JS, Fagundes TA, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): usefulness of anti-GAD antibody titers and benefit of early insulinization. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(1):52-58. doi: 10.1590/s0004-27302007000100009
- Калькулятор для расчета статистики в исследованиях «случай-контроль». [Kal'kulyator dlya rascheta statistiki v issledovaniyakh «sluchay-kontrol'». (in Russ)]. Available from: http://gen-exp.ru/calculator\_or.php.
- Laugesen E, Ostergaard JA, Leslie RD, et al. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. *Diabet Med*. 2015;32(7):843-852. doi: 10.1111/dme.12700
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Курева Т.Л., и др. Нозологическая гетерогенность, молекулярная генетика и иммунология аутоиммунного сахарного диабета. // Вестник РАМН. – 2015. – Т. 70. – №2 – С. 132-138. [Dedov II, Shestakova MV, Kuraeva TL, et al. Nosological Heterogeneity, Molecular Genetics and Immunology of Autoimmune Diabetes Mellitus. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2015;70(2):132-138. (in Russ)].
- Никонова Т.В., Апанович П.В., Пекарева Е.В., и др. Иммуногенетические аспекты медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета у взрослых (LADA) // Сахарный диабет. – 2011. – Т. 14. – №1 – С. 28-34. [Nikonova TV, Apanovich PV, Pekareva EV, Gorelysheva VA, Stepanova SM, Tishina YV, et al. Immunogenetic characteristics of LADA. *Diabetes mellitus*. 2011;14(1):28-34. (in Russ)]. doi: 10.14341/2072-0351-6247
- Redondo MJ, Muniz J, Rodriguez LM, et al. Association of TCF7L2 variation with single islet autoantibody expression in children with type 1 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2014;2(1):e000008. doi: 10.1136/bmjdr-2013-000008

### Информация об авторах [Authors Info]

**Силко Юлия Викторовна**, аспирант [Iulija V. Silko, MD]; адрес: 117036 Россия, Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11 [address: 11, Dm. Ulyanova street, Moscow 117036, Russia]; eLibrary SPIN: 6344-2324; ORCID: 0000-0002-0244-4073; E-mail: alekseevauv@bk.ru

Никонова Татьяна Васильевна, д.м.н. [Tatyana V. Nikonova, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 8863-0201; ORCID: 0000-0001-5656-2596. Иванова Ольга Николаевна, к.б.н. [Olga N. Ivanova, PhD]; eLibrary SPIN: 1174-3367; ORCID: 0000-0002-8366-2004. Степанова Светлана Михайловна [Svetlana M. Stepanova, MD]; eLibrary SPIN: 5110-9922; ORCID: 0000-0003-4238-0390. Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 7584-7015; ORCID: 0000-0002-5057-127X. Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 5873-2280; ORCID: 0000-0002-8175-7886.

### Цитировать:

Силко Ю.В., Никонова Т.В., Иванова О.Н., Степанова С.М., Шестакова М.В., Дедов И.И. Ассоциация полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 с низкими концентрациями аутоантител при латентном аутоиммунном диабете взрослых (LADA) // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – №3. – С. 199-203. doi: 10.14341/DM2003418-21

### To cite this article:

Silko IV, Nikonova TV, Ivanova ON, Stepanova SM, Shestakova MV, Dedov II. Association of polymorphism rs7903146 gene TCF7L2 with low concentrations of autoantibodies in latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Diabetes mellitus*. 2016;19(3):199-203. doi: 10.14341/DM2003418-21