

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

doi : 10.52485/19986173_2021_3_1

УДК 616.379 – 008.64

Троицкая Н.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ У МУЖЧИН И У ЖЕНЩИН

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Цель исследования. Анализ частоты встречаемости полиморфизмов C786T гена eNOS, Lys198Asn гена END1, T1565C (Leu33Pro) гена ITGB3, G1691A гена F5, G20210A гена F2, A8202G гена MMP9, A1298C гена MTHFR, C634G гена VEGFA у мужчин и женщин при синдроме диабетической стопы.

Материалы и методы. Методом полимеразной цепной реакции исследованы полиморфизмы генов у 72 мужчин и 127 женщин с диабетической стопой и 73 мужчин и 125 женщин с неосложненным сахарным диабетом. Анализ результатов включал соответствие закону Харди-Вайнберга, хи квадрат Пирсона, отношение шансов и его доверительный интервал.

Результаты. У мужчин с сахарным диабетом и диабетической стопой выявлены различия между частотой встречаемости вариантов полиморфизма A8202G гена MMP9. Генотип A/G встречался чаще в 1,8 раза при сахарном диабете. Частота генотипа G/G при диабетической стопе выше в 1,6 раза. При указанном генотипе риск развития диабетической стопы возрастает в 2 раза. У женщин с диабетической стопой генотип A/A полиморфизма A1298C гена MTHFR встречался чаще в 1,2 раза. Генотип A/C у женщин с сахарным диабетом встречался чаще в 1,5 раза. Генотип C/C при диабетической стопе встречался чаще в 1,4 раза. При наличии генотипа A/C у женщин риск развития синдрома диабетической стопы снижается на 50 %.

Заключение. Генотип G/G полиморфизма A8202G гена MMP9 у мужчин предрасполагает к развитию диабетической стопы. Генотип C/C полиморфизма A1298C гена MTHFR у женщин ассоциирован с протективным действием относительно развития диабетической стопы.

Ключевые слова: диабетическая стопа, полиморфизм генов, мужчины, женщины

Troitskaya N.I, Shapovalov K.G., Mudrov V.A.

GENETIC PREDICTORS OF DIABETIC FOOT SYNDROME DEVELOPMENT
IN MEN AND WOMEN

Chita State Medical Academy, Russian Federation, 39a Gorky str., Chita, 672000

Purpose of the study. Analysis of the frequency of occurrence of polymorphisms C786T of the eNOS gene, Lys198Asn of the END1 gene, T1565C (Leu33Pro) of the ITGB3 gene, G1691A of the F5 gene, G20210A of the F2 gene, A8202G of the MMP9 gene, A1298C of the MTHFR gene, C634G of the VEGFA gene in women with diabetes

Materials and methods. The polymerase chain reaction method was used to study gene polymorphisms in 72 men and 127 women with diabetic feet and 73 men and 125 women with uncomplicated diabetes mellitus. Analysis of the results included Hardy-Weinberg law compliance, Pearson's chi-square, odds ratio, and its confidence interval.

Results: In men with diabetes mellitus and diabetic foot, differences were found between the frequency of occurrence of variants of the A8202G polymorphism of the MMP9 gene. The A/G genotype was found 1.8 times more often in diabetes mellitus. The frequency of the G/G genotype in diabetic foot is 1.6 times higher. With this genotype, the risk of developing a diabetic foot doubles. In women with diabetic feet, the A/A genotype of the A1298C polymorphism of the MTHFR gene was 1.2 times more frequent. The A/C genotype in women with diabetes was found 1.5 times more often. The C/C genotype in diabetic feet was 1.4 times more common. In the presence of the A/C genotype in women, the risk of developing diabetic foot syndrome is reduced by 50%.

Conclusion. The G/G genotype of the A8202G polymorphism of the MMP9 gene in men predisposes to the development of diabetic foot. The C/C genotype of the A1298C polymorphism of the MTHFR gene in women is associated with a protective effect on the development of diabetic foot.

Key words: diabetic foot, gene polymorphism, men, women.

Сахарный диабет является одной из серьезных медицинских и социальных проблем современного мира. Ежегодно отмечается неуклонный прирост заболеваемости во всем мире [1]. К 2030 г. прогнозируется увеличение количества больных данной патологией до 4,4% от общей популяции, что затронет более 350 млн. человек [2, 3]. Синдром диабетической стопы является одним из грозных осложнений сахарного диабета. В 55% случаев данное осложнение встречается у больных в возрасте от 25 до 75 лет [4, 5]. У 80% пациентов с синдромом диабетической стопы развивается гнойно-некротическое поражение мягких тканей, сопровождающееся бурным и непредсказуемым течением, часто носящее септический характер и в 30 % случаев приводящее к выполнению высоких ампутаций [6, 7].

Для реализации основных принципов современной персонализированной медицины актуальным является исследование генетического аспекта мультифакториальных заболеваний, к которым относится сахарный диабет и его осложнения, с целью выявления многочисленных генетических полиморфизмов, которые следует учитывать в сочетании с модифицируемыми и немодифицируемыми негенетическими факторами [8].

В связи с вышеизложенным, **целью** исследования являлось проанализировать частоту встречаемости полиморфизмов C786T гена eNOS, Lys198Asn гена END1, T1565C (Leu33Pro) гена ITGB3, G1691A гена F5, G20210A гена F2, A8202G гена MMP9, A1298C гена MTHFR, C634G гена VEGFA у мужчин и женщин при синдроме диабетической стопы.

Материалы и методы. Исследование было одобрено Этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол заседания № 74 от 06.11.2015 г.), соответствовало требованиям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013). Научная работа выполнялась на базе ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы (главный врач – Ф.Р. Чепцов) в период с 2016 по 2018 гг. В клиническую группу вошли 72 мужчины и 127 женщин со смешанной формой диабетической стопы и 73 мужчины и 125 женщин с сахарным диабетом без развития указанного осложнения. Критериями включения являлись: наличие сахарного диабета 2 тип, возраст больных от 50 до 75 лет.

Диагноз сахарный диабет у всех пациентов был выставлен на основании критериев, обозначенных в клинических рекомендациях «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», утвержденных Минздравом России (2017 г.) [9].

Определение SNP генов осуществлялось методом ПЦР с использованием стандартных наборов НПФ «Литех» (Москва) (Амплификатор «ДТ-96», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», г. Москва) на базе НИИ Молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии (директор института – профессор, д.м.н. Ю.А. Витковский).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0». Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений, процентных долей, десятичной доли единицы. Оценка статистической значимости различий показателей исследования проводилась за счет построения произвольной таблицы сопряженности с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Зависимость относительных показателей оценивалась путем сравнения полученного значения критерия хи-квадрат с критическим (определяло уровень значимости p). Учитывая наличие результативных и факторных признаков, проспективный анализ исследования, оценка значимости различий показателей проводилась за счет определения отношения шансов (OR). Статистическая значимость относительного риска оценивалась исходя из значений 95% доверительного интервала (95% CI). Значение уровня двухсторонней значимости $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое.

Результаты и их обсуждение. Частота генотипов обследованных пациентов соответствовала равновесию Харди-Вайнберга, что позволило нам сравнивать носительство этих мутаций в исследуемых группах. Полученные результаты исследований представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1

Частота встречаемости полиморфизмов исследованных генов у мужчин (df = 2)

Генотипы	Пациенты с сахарным диабетом без диабетической стопы n = 73	Пациенты с диабетической стопой n = 72	χ^2	p	OR (95 % CI)
Полиморфизм C786T гена eNOS3					
Генотип C/C	45,2 % (33/73)	55,6 % (40/72)	2,248	0,326	1,515 (0,787 – 2,916)
Генотип C/T	34,5 % (25/73)	31,9 % (23/72)			0,901 (0,451 – 1,801)
Генотип T/T	20,5 % (15/73)	12,5 % (9/72)			0,552 (0,225 – 1,359)
Полиморфизм Lys198Asn гена END1					
Генотип Lys/ Lys	63 % (46/73)	56,9 % (41/72)	0,628	0,731	0,776 (0,399 – 1,511)
Генотип Lys/ Asn	28,8 % (21/73)	34,8 % (25/72)			1,317 (0,653 – 2,657)
Генотип Asn/ Asn	8,2 % (6/73)	8,3 % (6/72)			1,015 (0,311 – 3,309)
Полиморфизм T1565C (Leu33Pro) гена ITGB3					
Генотип T/T	74 % (54/73)	59,7 % (43/72)	3,695	0,158	0,522 (0,258 – 1,054)
Генотип T/C	24,7 % (18/73)	36,1 % (26/72)			1,758 (0,859 – 3,6)
Генотип C/C	1,4 % (1/73)	4,2 % (3/72)			3,130 (0,318 – 30,826)
Полиморфизм G1691A гена F5					
Генотип G/G	91,8 % (67/73)	91,7 % (66/72)	1,0	1,0	0,985 (0,302 – 3,211)
Генотип G/A	8,2 % (6/73)	8,8 % (6/72)			1,015 (0,311 – 3,309)
Генотип A/A	-	-			-
Полиморфизм G20210A гена F2					
Генотип G/G	94,5 % (69/73)	94,4 % (66/72)	1,0	1,0	0,957 (0,23 – 3,983)
Генотип G/A	5,5 % (4/73)	5,6 % (4/72)			1,045 (0,251 – 4,353)
Генотип A/A	-	-			-
Полиморфизм A8202G гена MMP9					
Генотип A/A	28,8 % (21/73)	30,6 % (22/72)	6,767	0,034	1,090 (0,534 – 2,223)
Генотип A/G	42,5 % (31/73)	23,6 % (17/72)			0,618 (0,291 – 1,315)
Генотип G/G	28,8 % (21/73)	45,8 % (33/72)			2,055 (1,033 – 4,088)
Полиморфизм A1298C гена MTHFR					
Генотип A/A	41,1 % (30/73)	51,4 % (37/72)	4,964	0,084	1,515 (0,786 – 2,921)
Генотип A/C	43,8 % (32/73)	26,4 % (19/72)			0,459 (0,228 – 0,924)
Генотип C/C	15,1 % (11/73)	22,2 % (16/72)			1,61 (0,689 – 3,762)

Полиморфизм C634G гена VEGFA					
Генотип G/G	47,9 % (35/73)	51,4 % (37/72)	0,212	0,9	1,148 (0,598 – 2,202)
Генотип G/C	39,7 % (29/73)	36,1 % (26/72)			0,858 (0,438 – 1,679)
Генотип C/C	12,3 % (9/73)	12,5 % (9/72)			1,016 (0,379 – 2,726)

Примечание: n – количество обследованных, χ^2 - хи-квадрат, OR- oddsratio (отношение шансов), 95 % CI– 95 % доверительный интервалOR, p – уровень значимости между группами.

По полученным данным, у мужчин изученных групп не выявлено значимых отличий в частоте распределения полиморфизмов C786T гена eNOS, Lys198Asn гена END1, T1565C (Leu33Pro) гена ITGB3, G1691A гена F5, G20210A гена F2, A1298C гена MTHFR и C634G гена VEGFA.

Согласно данным нашего исследования, у мужчин с неосложненным течением сахарного диабета и синдромом диабетической стопы выявлены значимые различия между частотой встречаемости вариантов полиморфизма A8202G гена MMP9 ($\chi^2 = 6,767$, $p = 0,034$). Частота встречаемости генотипа A/A указанного полиморфизма гена MMP9 в группах сравнения не отличалась (28,8% и 30,6% соответственно). Генотип A/G полиморфизма A8202G исследованного гена встречался чаще в 1,8 раза при сахарном диабете без осложнений. Частота встречаемости генотипа G/G при синдроме диабетической стопы была выше, чем при неосложненном течении заболевания в 1,6 раза. Нами установлено, что при указанном варианте генотипа полиморфизма A8202G гена MMP9 у мужчин риск развития синдрома диабетической стопы возрастает в 2 раза (OR = 2,055, (95% CI 1,033 – 4,088)).

Таблица 2

Частота встречаемости полиморфизмов исследованных генов у женщин (df = 2)

Генотипы	Пациенты с сахарным диабетом без диабетической стопы n = 125	Пациенты с диабетической стопой n = 127	χ^2	p	OR (95 % CI)
Полиморфизм C786T гена eNOS3					
Генотип C/C	44,8 % (56/125)	37 % (47/127)	1,589	0,452	0,724 (0,437 – 1,198)
Генотип C/T	42,4 % (53/125)	48 % (61/127)			1,256 (0,764 – 2,064)
Генотип T/T	12,8 % (16/125)	15 % (19/127)			1,198 (0,586 – 2,453)
Полиморфизм Lys198Asn гена END1					
Генотип Lys/ Lys	60,8 % (76/125)	62,2 % (79/127)	0,119	0,943	1,061 (0,639 – 1,763)
Генотип Lys/ Asn	33,6 % (42/125)	33,1 % (42/127)			0,976 (0,578 – 1,649)
Генотип Asn/ Asn	5,6 % (7/125)	4,7 % (6/127)			0,836 (0,273 – 2,561)
Полиморфизм T1565C (Leu33Pro) гена ITGB3					
Генотип T/T	68,8 % (86/125)	58,3 % (74/127)	3,062	0,217	0,633 (0,377 – 1,062)
Генотип T/C	30,5 % (38/125)	40,9 % (52/127)			1,587 (0,944 – 2,670)
Генотип C/C	0,8 % (1/125)	0,8 % (1/127)			1,008 (0,062 – 16,292)

Полиморфизм G1691A гена F5					
Генотип G/G	98,4 % (123/125)	95,3 % (121/127)	1,0	1,0	0,328 (0,065 – 1,657)
Генотип G/A	1,6 % (2/125)	4,7 % (6/127)			3,05 (0,604 – 15,408)
Генотип A/A	-	-			-
Полиморфизм G20210A гена F2					
Генотип G/G	99,2 % (124/125)	96,1 % (122/127)	1,0	1,0	0,197 (0,023 – 1,709)
Генотип G/A	0,8 % (1/125)	3,9 % (5/127)			5,082 (0,585 – 44,136)
Генотип A/A	-	-			-
Полиморфизм A8202G гена MMP9					
Генотип A/A	39,2 % (49/125)	29,1 % (37/127)	2,848	0,241	0,638 (0,377 – 1,078)
Генотип A/G	32 % (40/125)	37,8 % (48/127)			1,291 (0,768 – 2,171)
Генотип G/G	28,8 % (36/125)	33,1 % (42/127)			1,141 (0,652 – 1,903)
Полиморфизм A1298C гена MTHFR					
Генотип A/A	41,6 % (52/125)	52 % (66/127)	6,692	0,036	1,519 (0,923 – 2,498)
Генотип A/C	46,4 % (58/125)	30,7 % (39/127)			0,512 (0,302 – 0,857)
Генотип C/C	12 % (15/125)	17,3 % (22/127)			1,537 (0,756 – 3,121)
Полиморфизм C634G гена VEGFA					
Генотип G/G	60,8 % (76/125)	62,2 % (79/127)	1,904	0,386	1,061 (0,639 – 1,763)
Генотип G/C	31,2 % (39/125)	33,9 % (43/127)			1,129 (0,666 – 1,763)
Генотип C/C	8 % (10/125)	3,9 % (5/127)			0,471 (0,156 – 1,421)

Примечание: n – количество обследованных, χ^2 - хи-квадрат, OR- oddsratio (отношение шансов), 95 % CI– 95 % доверительный интервал OR, p – уровень значимости между группами.

При анализе полученных данных, нами установлено, что у женщин, страдающих сахарным диабетом и диабетической стопой, не выявлено значимых отличий в частоте распределения полиморфизмов C786T гена eNOS, Lys198Asn гена END1, T1565C (Leu33Pro) гена ITGB3, G1691A гена F5, G20210A гена F2, A8202G гена MMP9 и C634G гена VEGFA.

По результатам нашего исследования, выявлены достоверно значимые отличия частоты встречаемости генотипов полиморфизма A1298C гена MTHFR в исследуемых группах. Генотип A/A указанного полиморфизма гена MTHFR встречался чаще у женщин с синдромом диабетической стопы в 1,2 раза. Частота встречаемости генотипа A/C полиморфизма A1298C гена MTHFR у женщин с неосложненным течением сахарного диабета была выше в 1,5 раза, чем в группе с диабетической стопой. Генотип C/C при синдроме диабетической стопы встречался чаще в 1,4 раза, чем при неосложненном течении заболевания.

При исследовании ассоциации вариантов генотипа полиморфизма A1298C гена MTHFR с развитием диабетической стопы нами установлено, что при наличии генотипа A/C у женщин риск развития синдрома диабетической стопы снижается на 50 % (OR = 0,512 (CI 0,302 – 0,857)).

С позиций нарушений метаболизма, прогрессирование сахарного диабета 2 типа определяется многообразной комбинацией модифицируемых и немодифицируемых факторов риска. К основным немодифицируемым факторам относятся возраст, пол,

генетическая предрасположенность [10]. Нарушения углеводного обмена имеют четкую гендерную специфику и чаще встречаются у женщин, характеризуясь более агрессивным течением [11]. Особую роль в этом патогенезе играют специфичные для пола компоненты патогенетических изменений углеводного обмена, обусловленные действием половых гормонов [10].

Дефицит тестостерона у мужчин является патогенетическим фактором висцерального ожирения и гипергликемии, инсулинорезистентности и развития сахарного диабета 2 типа и его осложнений [12]. В связи с этим, сочетание определенных генетических особенностей с недостаточностью тестостерона у мужчин, на наш взгляд, также вносит вклад и в развитие осложнений заболевания.

Вместе с тем, известно, что эстрогены обладают выраженным протективным действием к ткани поджелудочной железы, снижая уровень глюкозы за счет уменьшения выработки глюкагона [10]. В период менопаузы, на фоне эстрогенной недостаточности, женщины становятся более предрасположенными к развитию нарушений углеводного обмена. В связи с вышеизложенным, мы предполагаем, что протективный эффект эстрогенов в фертильном возрасте в сочетании с определенными генетическими особенностями у женщин при развитии сахарного диабета даже в период менопаузы снижает риск развития тяжелых осложнений заболевания.

Заключение. Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что генотип G/G полиморфизма A820G гена MMP9 у мужчин предрасполагает к развитию синдрома диабетической стопы. Носительство генотипа C/C полиморфизма A1298C гена MTHFR у женщин ассоциировано с протективным эффектом относительно развития синдрома диабетической стопы.

Список литературы

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Belgium: International Diabetes Federation; 2017. <https://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>.
2. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. Diabetes Care. 2017. 40(Suppl 1). S4-S5. doi: 10.2337/dc17-S003.
3. Корейба К.А., Минабутдинов А.Р., Туешев Л.М., Нуретдинов А.Р., Лукин П.С. Синдром диабетической стопы. Стационарозамещающая методика на основе FASTTRACK-хирургии. Стационарозамещающие технологии: амбулаторная хирургия. 2019. 1-2. 72 – 79.
4. Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nat. Rev. Endocrinol. 2018. 14(2). 88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
5. Glovac D., Fan W., Wong N.D. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. Curr.Cardiol. Rep. 2019. 21(4). 21. doi: 10.1007/s11886-019-1107-y. PMID: 30828746.
6. Дубровщик О.И., Гарелик П.В., Довнар И.С., Ракович Д.Ю., Сытый А.А. Реальные возможности снижения частоты ампутаций нижних конечностей у пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. 4 (52). 26 - 29.
7. Курлаев П.П., Гриценко В.А., Белозерцева Ю.П. Современные подходы к антибактериальной терапии гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы. Бюллетень Оренбургского научного центра Уральского отделения Российской академии наук. 2016. 2. 1 - 13.
8. Белушкина Н.Н., Чемезов А.С., Пальцев М.А. Генетические исследования мультифакториальных заболеваний в концепции персонализированной медицины. Профилактическая медицина. 2019. 3. 26 – 30.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Смирнова О.М., Старостика Е.Г., Суркова Е.В., Сухарева О.Ю., Токмакова А.Ю., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Р., Бешлиева Д.Д., Бондаренко О.Н., Волеводз Н.Н., Григорян О.Р., Есаян Р.М., Ибрагимова Л.И., Калашников В.Ю., Липатов Д.В.,

Шестакова Е.А. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2017. 1S. 1 – 121. DOI: 10.14341/DM20171S8.

10. Камынина Л.Л., Чернусь Н.П. Управление сахарным диабетом 2 типа: влияние урбанизации. Здоровье мегаполиса. 2020. № 2. 76-88.
11. Цыганкова О.В., Бадин А.Р., Бондарева З.Г., Ложкина Н.Г., Платонов Д.Ю. Ассоциации половых гормонов с компонентами инсулин-глюкозного гомеостаза. Ожирение и метаболизм. 2018.15(2). 3-10. <https://doi.org/10.14341/omet9482>.
12. Bekaert M, Van Nieuwenhove Y., Calders P., et al. Determinants of testosterone levels in human male obesity. *Endocrine*. 2015; 50(1): 202- 211. doi: 10.1007/s12020-015-0563-4.

References:

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Belgium: International Diabetes Federation; 2017. <https://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>.
2. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2017. 40(Suppl 1). S4-S5. doi: 10.2337/dc17-S003.
3. Koreyba K.A., Minabutdinov A.R., Tueshev L.M., Nuretdinov A.R., Lukin P.S. Diabetic foot syndrome. Inpatient replacement technique based on FASTTRACK-surgery. *Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: ambulatornayak hirurgiya*. 2019. 1-2. 72 – 79.
4. Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2018. 14(2). 88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
5. Glovac D., Fan W., Wong N.D. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Curr. Cardiol. Rep*. 2019. 21(4). 21. doi: 10.1007/s11886-019-1107-y. PMID: 30828746.
6. Dubrovshchik O.I., Garelik P.V., Dovnar I.S., Rakovich D.Yu., Sytyy A.A. Real possibilities of reducing the frequency of lower limb amputations in patients with purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2015. 4 (52). 26 - 29.
7. Kurlaev P.P., Gritsenko V.A., Belozertseva Yu.P. Modern approaches to antibacterial therapy of purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra Ural'skogo otdeleniya Rossiyskoy akademii nauk*. 2016. 2. 1 - 13.
8. Belushkina N.N., Chemezov A.S., Pal'tsev M.A. Genetic research of multifactorial diseases in the concept of personalized medicine. *Profilakticheskaya meditsina*. 2019. 3. 26 – 30.
9. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L., Peterkova V.A., Smirnova O.M., Starostika E.G., Surkova E.V., Sukhareva O.Yu., Tokmakova A.Yu., Shamkhalova M.Sh., Yarek-Martynova I.R., Beshlieva D.D., Bondarenko O.N., Volevodz N.N., Grigoryan O.R., Esayan R.M., Ibragimova L.I., Kalashnikov V.Yu., Lipatov D.V., Shestakova E.A. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet*. 2017. 1S. 1 – 121. DOI: 10.14341/DM20171S8.
10. Kamynina L.L., Chernus' N.P. Management of type 2 diabetes mellitus: the impact of urbanization. *Zdorov'e megapolisa*. 2020. № 2. 76-88.
11. Tsygankova O.V., Badin A.R., Bondareva Z.G., Lozhkina N.G., Platonov D.Yu. Associations of sex hormones with components of insulin-glucose homeostasis. *Ozhirenie i metabolizm*. 2018. 15(2). 3-10. <https://doi.org/10.14341/omet9482>.
12. Bekaert M., Van Nieuwenhove Y., Calders P., et al. Determinants of testosterone levels in human male obesity. *Endocrine*. 2015; 50(1): 202-211. doi: 10.1007/s12020-015-0563-4.