



Пищевое поведение и аллельные варианты гена рецептора лептина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: одноцентровое поперечное исследование

Д.Ш. Авзалетдинова^{1✉}, О.В. Кочетова², А.З. Булгакова³, Т.В. Моругова¹

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России
ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, 450008, Россия

² Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» РАН
пр. Октября, д. 71, г. Уфа, 450054, Россия

³ ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 21 г. Уфа»
Лесной проезд, д. 3, г. Уфа, 450071, Россия

Аннотация

Цель. Провести анализ показателей пищевого поведения и гена рецептора лептина (Leptin receptor, *LEPR*) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2).

Материалы и методы. В исследование включены 83 пациента с СД2 (21 мужчина, 62 женщины), средний возраст $59,0 \pm 9,9$ года и 134 человека без клинических и лабораторных признаков сахарного диабета (105 женщин, 29 мужчин), средний возраст $55,0 \pm 10,2$ года. У всех участников исключена нервная булимия. Пищевое поведение оценивалось с использованием голландского опросника пищевого поведения (The Dutch Eating Behaviour Questionnaire), опросника импульсивности В.А. Лосенкова. Генотипирование по маркеру rs1137100 гена *LEPR* проведено методом полимеразной цепной реакции. Для сравнения значений переменных применялся *U*-критерий Манна – Уитни, хи-квадрат Пирсона; проведен ROC-анализ.

Результаты. В группе с СД2 отмечено более выраженное эмоциогенное пищевое поведение (4,9 (4,1; 5,2) vs 3,1 (2,8; 3,8), $p < 0,0001$), менее выраженное – ограничительное (2,8 (2,6; 3,6) vs 3,3 (2,6; 4,2), $p < 0,0001$) и экстернальное (3,3 (3,0; 3,8) vs 3,8 (3,3; 4,4), $p < 0,0001$), они также менее импульсивны (47 (38; 66) vs 61 (54,5; 70), $p < 0,0001$). Эти различия для эмоциогенного поведения подтверждены как при избытке массы тела, так и при всех степенях ожирения. Наилучшая прогностическая модель СД2 получена в зависимости от эмоциогенного пищевого поведения с точкой отсечения 4,1 балла: чувствительность 74,7%, специфичность 79,1%, AUROC = 0,777; 95% доверительный интервал: 0,715–0,830, $p < 0,0001$. Распределение генотипов по полиморфному маркеру rs1137100 гена *LEPR* было одинаковым в обеих группах. Показатель ограничительного пищевого поведения был меньше у пациентов с GG генотипом по сравнению с AA и GA ($1,77 \pm 0,52$ vs $2,94 \pm 0,08$, $p < 0,01$).

Заключение. Для пациентов с СД2 характерно эмоциогенное пищевое поведение. Ассоциация полиморфного локуса rs1137100 гена *LEPR* с ограничительным пищевым поведением при СД2 предполагает наличие генетических факторов формирования паттернов пищевого поведения.

Ключевые слова: ожирение; лептин; ген *LEPR*; полимеразная цепная реакция; экстернальное пищевое поведение; ограничительное пищевое поведение; эмоциогенное пищевое поведение; индекс массы тела

Рубрики MeSH:

ДИАБЕТ САХАРНЫЙ, ТИП 2 – ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ

РЕЦЕПТОРЫ ЛЕПТИНА – АНАЛИЗ

РЕЦЕПТОРЫ ЛЕПТИНА – ГЕНЕТИКА

ПОЛИМЕРАЗНАЯ ЦЕПНАЯ РЕАКЦИЯ

Для цитирования: Авзалетдинова Д.Ш., Кочетова О.В., Булгакова А.З., Моругова Т.В. Пищевое поведение и аллельные варианты гена рецептора лептина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: одноцентровое поперечное исследование. Сеченовский вестник. 2023; 14(1): 15–26. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.1.15-26>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Авзалетдинова Диана Шамилевна, канд. мед. наук, соискатель ученой степени доктора мед. наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, 450008, Россия

Тел.: +7 (917) 341-70-06

E-mail: hypocrat@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (№22-25-00010)¹.

Поступила: 24.12.2022

Принята: 15.02.2023

Дата печати: 30.03.2023

Eating behavior and allelic variants of the leptin receptor gene in patients with type 2 diabetes: single center cross-sectional study

Diana S. Avzaletdinova^{1,✉}, Olga V. Kochetova², Alfiya Z. Bulgakova³, Tatiana V. Morugova¹

¹ Bashkir State Medical University

3, Lenina str., Ufa, 450008, Russia

² Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences

71, October Avenue, Ufa, 450054, Russia

³ Ufa City Clinical Hospital No. 21

3, Lesnoy travel, Ufa, 450071, Russia

Abstract

Aim. The aim of this study was to analyze eating behavior and leptin receptor (*LEPR*) gene in patients with type 2 diabetes mellitus (T2D).

Materials and methods. 83 patients with T2D (62 women, 21 men) aged 59.0 ± 9.9 years and 134 people without clinical and laboratory signs of diabetes mellitus (105 women, 29 men) aged 55.0 ± 10.2 years were examined. Bulimia nervosa was excluded in all the patients. Eating behavior was assessed using Dutch Eating Behavior Questionnaire, V.A. Losenkov's Impulsivity Questionnaire. Genotyping of the *LEPR* gene rs1137100 marker was performed using polymerase chain reaction. The Mann-Whitney U-test and Pearson chi-square were used to compare the values of the variables; ROC-analysis was performed.

Results. The emotional eating was more pronounced in T2D group (4.9 (4.1; 5.2) vs 3.1 (2.8; 3.8), $p < 0.0001$), but the restrained (2.8 (2.6; 3.6) vs 3.3 (2.6; 4.2), $p < 0.0001$) and external eating was less pronounced (3.3 (3.0; 3.8) vs 3.8 (3.3; 4.4), $p < 0.0001$), T2D patients were also less impulsive (47 (38; 66) vs 61 (54.5; 70), $p < 0.0001$). These differences for emotional eating are confirmed in both subgroup of excess body weight and in subgroups of all degrees of obesity. The best predictive model of T2D was obtained for emotional eating with a cut-off point 4.1 scores: sensitivity 74.7%, specificity 79.1%, AUROC = 0.777; 95% confidence interval: 0.715–0.830, $p < 0.0001$. The distribution of genotypes by the polymorphic marker rs1137100 of the *LEPR* gene was similar in both groups. Restrictive eating was lower in patients with GG genotype compared to AA and GA (1.77 ± 0.52 vs 2.94 ± 0.08 , $p < 0.01$).

Conclusion. Patients with T2D are characterized by emotional eating behavior. The association of the polymorphic locus rs1137100 of the *LEPR* gene with restrained eating behavior in T2D suggests the presence of genetic factors for the formation of eating patterns.

Keywords: obesity; leptin; *LEPR* gene; polymerase chain reaction; external eating; restrained eating; emotional eating; body mass index

MeSH terms:

DIABETES MELLITUS, TYPE 2 – PHYSIOPATHOLOGY
FEEDING BEHAVIOR

¹ Российский научный фонд. <https://rscf.ru/project/22-25-00010/>

RECEPTORS, LEPTIN – ANALYSIS
RECEPTORS, LEPTIN – GENETICS
POLYMERASE CHAIN REACTION

For citation: Avzaletdinova D.S., Kochetova O.V., Bulgakova A.Z., Morugova T.V. Eating behavior and allelic variants of the leptin receptor gene in patients with type 2 diabetes: single center cross-sectional study. *Sechenov Medical Journal*. 2023; 14(1): 15–26. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.1.15-26>

CONTACT INFORMATION:

Diana S. Avzaletdinova, Cand. of Sci. (Medicine), applicant for Dr. of Sci. (Medicine), Associated Professor, Endocrinology Department, Bashkir State Medical University

Address: 3, Lenina str., Ufa, 450008, Russia

Tel.: +7 (917) 341-70-06

E-mail: hyppocrat@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was supported by Russian Science Foundation (No. 22-25-00010).

Received: 24.12.2022

Accepted: 15.02.2023

Date of publication: 30.03.2023

Список сокращений:

ИМТ – индекс массы тела

ПИ – показатель импульсивности

СД2 – сахарный диабет 2-го типа

AUROC – area under ROC-curve, площадь под ROC-кривой

DEBQ – The Dutch Eating Behaviour Questionnaire, Гол-

ландский опросник пищевого поведения

EAT-26 – Eating Attitudes Test, тест отношения к приему пищи

LEPR – leptin receptor, рецептор лептина

ROC – Receiver Operating Characteristic, рабочая характеристика приемника

Управление сахарным диабетом 2-го типа (СД2) входит в число приоритетных вопросов медицины, поскольку заболевание характеризуется высокой инвалидизацией и лавинообразным ростом заболеваемости во всех странах. СД2 – это классическая многофакторная нозология, которая манифестирует в итоге взаимодействия средовых и генетических факторов. Ведущим модифицируемым фактором риска СД2 является ожирение, в этиопатогенез которого также вовлечен целый ряд составляющих, в том числе особенности пищевого поведения и генетическая предрасположенность [1, 2].

В мире проведено множество исследований роли наследственности в этиологии нарушений пищевого поведения, многие из которых выполнены близнецами или семейными методами. Исследования на близнецах показали, что коэффициенты наследуемости расстройств пищевого поведения составляют 55% для нервной булимии и 49% для компульсивного переедания [3]. Данные литературы свидетельствуют о том, что такие расстройства пищевого поведения, как компульсивное переедание и нервная булимия, повышают риск развития СД2 [4, 5]. Однако исследования пищевого поведения и связанных с ним метаболических заболеваний, прежде всего

СД2 и ожирения, в основном фокусируются на его расстройствах (компульсивное переедание, нервная булимия), которые относятся к психическим заболеваниям. Исследований взаимосвязи типов пищевого поведения, не являющихся заболеваниями (ограничительное, эмоциогенное, экстернальное пищевое поведение), с СД2 недостаточно.

Молекулярно-генетические механизмы СД2 и ожирения имеют много общего, по результатам исследований вариабельные участки некоторых генов, ассоциированных с ожирением, предрасполагают также и к развитию СД2. Такими «универсальными» генами являются, в частности, ген рецептора меланокортина 4-го типа и ген рецептора лептина (Leptin receptor, *LEPR*) [6–9].

Лептин относится к адипоцитокинам – гормонам, секретируемым преимущественно адипоцитами, а также другими тканями (например, слизистой оболочкой желудка). Биологическая роль лептина заключается в регуляции массы тела. Лептин взаимодействует с рецепторами гипоталамуса, уменьшая аппетит, стимулируя расход энергии и индуцируя снижение массы тела [10]. Рецептор лептина кодируется геном, расположенным на хромосоме 1p31, состоящим из 20 экзонов, 19 интронов, размером

более 70 пар оснований. Полиморфизм гена *LEPR* rs1137100 ассоциирован с уровнем лептина и ожирением у жителей Индонезии и в европеоидных популяциях, а также с синдромом поликистозных яичников [11, 12].

Принимая во внимание вышеизложенное, мы выдвинули гипотезу, что полиморфный локус rs1137100 гена *LEPR* ассоциирован с паттернами пищевого поведения у пациентов с СД2.

Цель исследования: оценить пищевое поведение у пациентов с СД2 и его взаимосвязь с генотипами по варибельному участку rs1137100 гена *LEPR*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое поперечное исследование пациентов с СД2 и группы контроля на клинической базе кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, расположенной в ГБУЗ РБ ГКБ № 21 г. Уфы, а также в Институте биохимии и генетики УФИЦ РАН. Протокол исследования рассмотрен и одобрен на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (21.04.2021 г., протокол № 4). Данная работа является продолжением нашего предыдущего исследования [6].

Осуществлялся сплошной набор в группы исследования и контроля за период с 04.03.2019 по 28.02.2020 г. В контрольную группу включали добровольцев из числа сотрудников ГКБ № 21 г. Уфы, ФГБОУ ВО БГМУ, Института биохимии и генетики.

В основную и контрольную группы выбирались лица 18 лет и старше, подписавшие информированное согласие. В основную группу включались пациенты с диагнозом СД2, установленным согласно критериям ВОЗ (1999–2013 гг.), и с отсутствием клинических признаков других типов СД; в группу контроля – лица без клинических и лабораторных признаков СД и без наследственной отягощенности по СД любого типа.

Критериям не включения в обе группы служили: беременность, лактация, наличие нервной булимии, родство между участниками исследования. Для исключения участников с патологическим расстройством пищевого поведения (нервной булимией) проведен анализ показателей теста отношения к приему пищи EAT-26 (Eating Attitudes Test, Тест отношения к приему пищи): в исследование включались участники с результатом теста менее 20 баллов.

Для включения в группу с СД2 оценивались все пациенты с этим диагнозом, обратившиеся на консультацию в отделение эндокринологии, а также находящиеся в нем на стационарном лечении.

Всего включено 217 участников: в группу исследования – 83 пациента с СД2, в группу контроля – 134 человека без нарушений углеводного обмена (рис. 1).

В обеих группах проводили: антропометрические измерения – рост, вес; анализ пищевого поведения; исследование в плазме венозной крови глюкозы натощак, липидограммы (общий холестерин, липопротеины высокой и низкой плотности, триглицериды), показателя гликозилированного гемоглобина; изучались генотипы по варибельному участку rs1137100 гена *LEPR*. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как отношение массы тела (кг) к росту (м²), степень ожирения устанавливали согласно критериям Всемирной организации здравоохранения.

Для того чтобы оценить влияние ожирения на показатели пищевого поведения в зависимости от наличия и степени ожирения, проведен анализ в подгруппах пациентов с различным ИМТ.

В группе пациентов с СД2 также оценивалась глюкоза капиллярной крови через 2 часа после еды, исследована взаимосвязь пищевого поведения в подгруппах с разной длительностью заболевания.

Оценка пищевого поведения

Для оценки пищевого поведения проводилось анкетирование с использованием следующих опросников.

1. Голландский опросник пищевого поведения (DEBQ, The Dutch Eating Behaviour Questionnaire), валидированный в России², позволяет диагностировать ограничительный, эмоциогенный и экстернальный типы пищевого поведения [13]. Опросник DEBQ состоит из 33 утверждений, каждое из которых респондент оценивает в отношении себя как «Никогда» – 1 балл, «Редко» – 2 балла, «Иногда» – 3 балла, «Часто» – 4 балла, «Очень часто» – 5 баллов (утверждение 31 оценивается в противоположных значениях). Утверждения 1–10 составляют шкалу эмоциогенного пищевого поведения, 11–12 – экстернального пищевого поведения, 24–33 – ограничительного пищевого поведения. По каждой из шкал вычисляется средний балл. Ограничительное пищевое поведение диагностируется при значениях более 2,4 балла, эмоциогенное – более 1,8 балла, экстернальное – более 2,7 балла. При ограничительном паттерне пищевого поведения человек прилагает преднамеренные усилия, направленные на самоограничения в питании, которые в последующем могут приводить к компенсаторному перееданию. Лица с эмоциогенным типом пищевого поведения «заедают» негативные эмоциональные переживания. Экстернальное пищевое поведение характеризуется возникновением желания поесть не вследствие чувства голода, а под влиянием внешних стимулов – вида и запаха еды, а также при виде людей, принимающих пищу.

2. По данным опросника для исследования уровня импульсивности В.А. Лосенкова вычислялся показатель импульсивности (ПИ). Значение ПИ

² Varlamov A., Vergeles K., Evgenia A. Adaptation and initial validation of DEBQ in a Russian sample. – 2020.

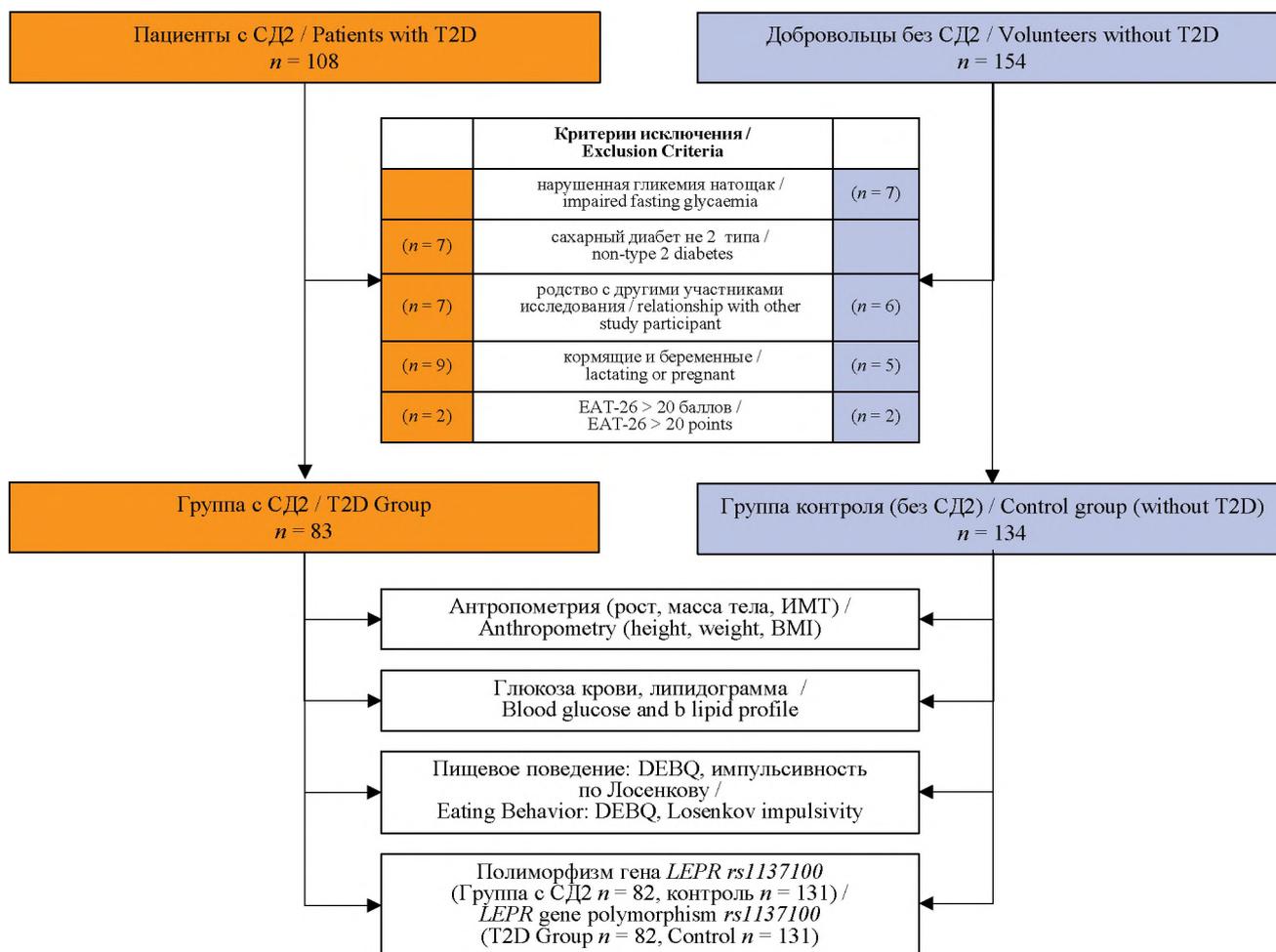


РИС. 1. Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование
FIG. 1. Study enrollment flowchart

Примечание: СД2 – сахарный диабет 2-го типа; EAT-26 – Eating Attitudes Test, тест отношения к приему пищи; ИМТ – индекс массы тела; DEBQ – The Dutch Eating Behaviour Questionnaire, Голландский опросник пищевого поведения; *LEPR* – leptin receptor, рецептор лептина.
Note: T2D – type 2 diabetes mellitus; EAT-26 – Eating Attitudes Test; BMI – body mass index; DEBQ – The Dutch Eating Behaviour Questionnaire; *LEPR* – leptin receptor.

в диапазоне 66–80 соответствует выраженной импульсивности, 35–65 – умеренной импульсивности, 34 и менее – низкой импульсивности. Чем больше ПИ, тем ниже способность человека к самоконтролю, в том числе в отношении еды.

Генетические исследования

Для проведения генетических исследований в обеих группах проводили забор 5 мл венозной крови натощак в вакуумные пробирки Vacuette с ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота). Экстракцию геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из цельной крови осуществляли методом фенольно-хлороформной экстракции. Амплификацию локуса гена *LEPR* (rs1137100) проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции синтеза ДНК на амплификаторах «Терцик» («ДНК-технология», Россия) и Gene Amp 2700 (Applied Biosystems, США). Последовательности специфических олиго-

нуклеотидных праймеров, размеры амплифицируемых фрагментов представлены в доступной литературе. Для определения нуклеотидной замены амплифицированные фрагменты ДНК гидролизировали рестриктазой *Hae*III (*Haemophilus aegyptius*) при температуре 37 °С. После амплификации и рестрикции фрагменты ДНК разделяли при помощи электрофореза в 7% полиакриламидном геле, который затем окрашивали раствором бромистого этидия и визуализировали в проходящем ультрафиолетовом свете. Результаты электрофореза фиксировали гель-документирующей системой Quantum (Viber Lourmat, Франция).

Статистическая обработка данных

Для анализа вида распределений применялся критерий Колмогорова – Смирнова. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($m \pm \sigma$),

медианы (Me) и интерквартильного интервала (25-й; 75-й процентиля) в зависимости от типа распределения. Сравнение значений переменных проводилось с помощью *t*-критерия Стьюдента, *U*-критерия Манна – Уитни, хи-квадрата Пирсона.

Для анализа степени связи между двумя переменными использовался коэффициент корреляции Пирсона (*r*). Сила корреляционной связи оценивалась по шкале Чэддока как слабая при $0,1 \leq r < 0,3$, умеренная при $0,3 \leq r < 0,5$, заметная при $0,5 \leq r < 0,7$, высокая при $0,7 \leq r < 0,9$, сильная при $0,9 \leq r < 1,0$.

Уровень значимости для всех проверяемых гипотез принят как $p < 0,05$. Качество бинарной классификации оценивали с использованием ROC-анализа (receiver operating characteristic – рабочая характеристика приемника). Для количественной интерпретации ROC-анализа применяли показатель AUROC (area under ROC curve, площадь под ROC-кривой). Качество теста определяли согласно экспертной шкале для значений AUROC (AUROC в интервале 0,9–1,0 характеризует отличное качество модели, 0,8–0,9 – очень хорошее, 0,7–0,8 – хорошее, 0,6–0,7 – среднее, 0,5–0,6 – неудовлетворительное качество модели).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием компьютерных программ MedCalc 20.216 (MedCalc Software Ltd, Бельгия) и SNPStats (Каталонский институт онкологии, Испания)³.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ в группах

Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Исследуемые группы были сопоставимы по полу, большую часть в обеих группах составляли женщины (77%), пациенты с СД2 были старше на 4 года лиц контрольной группы и имели статистически значимо более высокий средний ИМТ и долю лиц с ожирением (69,9%) по сравнению с контрольной группой (33,6%).

Медианы показателей липидного обмена в группе с СД2 и контрольной группе различались по общему холестерину и холестерину липопротеинов низкой плотности, концентрации которых были выше в группе СД2.

У пациентов с СД2 при сопоставлении с контролем отмечено более выраженное эмоциогенное

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов в группах

Table 1. Baseline characteristics of patients in groups

Характеристика / Characteristic	СД2 / T2D (n = 83)	Контроль / Control (n = 134)	Значение p / p value
Пол, мужчины / Gender, male, n (%)	21 (25,0)	29 (21,6)	n.s.
Возраст, лет / Age, years	59,0 ± 9,9	55,0 ± 10,2	<0,005
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ² , n (%)	32,5 ± 5,6	28,7 ± 4,9	<0,0001
18,5–24,9	8 (9,6)	27 (20,1)	<0,05
25,0–29,9	17 (20,5)	62 (46,3)	<0,001
30,0–34,9	34 (41)	32 (23,9)	<0,05
35,0–39,9	18 (21,7)	9 (6,7)	<0,01
≥40	6 (7,2)	4 (3)	n.s.
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	5,6 (4,7; 6,1)	5,1 (4,8; 5,3)	<0,0001
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л / Low-density lipoproteins, mmol/l	3,61 (2,92; 4,18)	3,39 (2,76; 3,76)	<0,05
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л / High-density lipoproteins, mmol/l	1,20 (0,87; 1,45)	1,10 (0,85; 1,34)	n.s.
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	1,43 (0,96; 1,99)	1,38 (1,2; 2,1)	n.s.
Пищевое поведение по DEBQ, баллы / Eating behavior type (DEBQ), scores			
Ограничительное / Restrained	2,8 (2,6; 3,6)	3,3 (2,6; 4,2)	<0,0001
Эмоциогенное / Emotional	4,9 (4,1; 5,2)	3,1 (2,8; 3,8)	<0,0001
Экстернальное / External	3,3 (3,0; 3,8)	3,8 (3,3; 4,4)	<0,05
Импульсивность (по В.А. Лосенкову), баллы / Impulsiveness (according Losenkov V.A.), scores	47 (38; 66)	61 (54,5; 70)	<0,0001
Полиморфизм rs1137100 гена LEPR / LEPR gene polymorphism rs1137100, n (%)	n = 82	n = 131	
AA	39 (47,6)	67 (51,1)	n.s.
GA	40 (48,7)	55 (42,0)	n.s.
GG	3 (3,7)	9 (6,9)	n.s.

Примечание: СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ИМТ – индекс массы тела; DEBQ – The Dutch Eating Behaviour Questionnaire, голландский опросник пищевого поведения; LEPR – leptin receptor, рецептор лептина; n.s. – not significant, не значимо.

Note: T2D – type 2 diabetes mellitus; BMI – body mass index; DEBQ – The Dutch Eating Behaviour Questionnaire; LEPR – leptin receptor; n.s. – not significant.

³ <https://www.snpstats.net/start.htm>. Дата обращения: 11.08.2022.

пищевое поведение, и менее выраженное – ограничительное и экстернальное, они также менее импульсивны.

Получено идентичное распределение генотипов по полиморфному маркеру rs1137100 гена *LEPR* в обеих группах.

В группе контроля общий холестерин положительно коррелировал с показателем экстернального пищевого поведения ($r = 0,2166, p < 0,05$). В группе СД2 выявлены положительные корреляции уровня общего холестерина и импульсивности ($r = 0,252, p < 0,05$).

В группе пациентов с СД2 медиана гликемии плазмы венозной крови натощак составила 7,1 (6,1; 8,0) ммоль/л, постпрандиальной гликемии – 9,8 (8,3; 10,9) ммоль/л, гликозилированного гемоглобина – 7,2 (7,0; 7,8) %. Медиана длительности СД2 была 4,0 (1,3; 8,0) года. Наиболее выражена положительная корреляция постпрандиальной гликемии с показателем эмоциогенного поведения ($r = 0,304, p < 0,05$). Меньшие значения коэффициентов положительной корреляции получены для показателей постпрандиальной ($r = 0,260, p < 0,05$) и тощачковой гликемии ($r = 0,228, p < 0,05$) с баллами по шкале экстернального пищевого поведения.

Возраст не продемонстрировал взаимосвязи ни с одним из показателей пищевого поведения. Показана ассоциация пола с реализацией ограничительного пищевого поведения для женщин ($p < 0,05$).

ИМТ положительно коррелировал с показателями эмоциогенного пищевого поведения как в контроле, так и у пациентов с СД2 (табл. 2). При этом коэффициент корреляции был максимальным в группе СД2. Также в группе СД2 выявлена статистически значимая положительная корреляция ИМТ с показателем экстернального пищевого поведения.

Анализ в подгруппах с разным индексом массы тела

Различия показателей пищевого поведения между лицами с СД2 и контролем в подгруппах с различным

ИМТ представлены в таблице 3. Наиболее выраженные отличия получены по шкале эмоциогенного поведения – у пациентов с СД2 показатели были статистически значимо выше, чем у лиц контрольной группы, во всех подгруппах: при избытке массы тела и всех степенях ожирения.

Показатели ограничительного поведения у пациентов с СД2 оказались меньше, чем в контроле в подгруппах с ожирением 1-й и 3-й степени. Медиана балла по шкале экстернального пищевого поведения была значимо ниже при СД2, чем в контроле в подгруппе лиц с нормальной массой тела.

Пациенты с СД2 имели более низкие значения ПИ, чем лица контрольной группы, эти различия отмечались при избытке массы тела и ожирении 1-й степени.

Анализ в подгруппах с разной длительностью сахарного диабета

Медианы показателей по шкалам эмоциогенного и экстернального поведения были статистически значимо ниже в подгруппе пациентов с длительностью СД2 10 и более лет по сравнению с подгруппой пациентов, у которых диагноз СД2 установлен менее 10 лет назад (табл. 4).

Показатели эмоциогенного ($r = -0,329, p < 0,01$) и экстернального ($r = -0,239, p < 0,05$) поведения уменьшались по мере прогрессирования заболевания.

Пищевое поведение в зависимости от полиморфизма rs1137100 гена *LEPR*

В таблице 5 приведены данные анализа ассоциаций варибельного участка rs1137100 гена *LEPR* с различными паттернами пищевого поведения в контрольной группе и в группе пациентов с СД2. В контрольной группе статистически значимых различий не выявлено. В группе пациентов с СД2 выявлены значимые отличия среднего балла по шкале ограничительного пищевого поведения в зависимости от генотипов локуса rs1137100 гена *LEPR*.

Таблица 2. Значения коэффициентов корреляции Пирсона (r) между индексом массы тела и показателями пищевого поведения в группах

Table 2. Values of Pearson's correlation coefficients (r) between body mass index and indicators of eating behavior in groups

Характеристика / Characteristic	СД2 / T2D (n = 83)		Контроль / Control (n = 134)	
	r	Значение p / p value	r	Значение p / p value
Пищевое поведение по DEBQ / Eating behavior type (DEBQ)				
Ограничительное / Restrained	0,129	n.s.	0,069	n.s.
Эмоциогенное / Emotional	0,499	<0,0001	0,174	<0,05
Экстернальное / External	0,39	<0,001	-0,079	n.s.
Импульсивность (по В.А. Лосенкову), баллы / Impulsiveness (according Losenkov V.A.), scores	-0,043	n.s.	-0,124	n.s.

Примечание: СД2 – сахарный диабет 2-го типа; DEBQ – The Dutch Eating Behaviour Questionnaire, голландский опросник пищевого поведения; n.s. – not significant, не значимо.

Note: T2D – type 2 diabetes mellitus; DEBQ – The Dutch Eating Behaviour Questionnaire; n.s. – not significant.

Таблица 3. Показатели пищевого поведения в подгруппах с разным индексом массы тела
Table 3. Scores of eating behavior in subgroups with different body mass index

Характеристика / Characteristic	Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²									
	<25 (n = 35)		25,0–29,9 (n = 79)		30,0–34,9 (n = 66)		35,0–36,9 (n = 27)		≥40 (n = 10)	
Пищевое поведение по DEBQ, баллы / Eating behavior type (DEBQ), scores	СД2 / T2D (n = 17)	Контроль / Control (n = 62)	СД2 / T2D (n = 17)	Контроль / Control (n = 62)	СД2 / T2D (n = 34)	Контроль / Control (n = 32)	СД2 / T2D (n = 18)	Контроль / Control (n = 9)	СД2 / T2D (n = 6)	Контроль / Control (n = 4)
Ограничительное / Restrained	2,4 (2,3; 2,9)	3,1 (2,2; 4,2)	3,1 (2,4; 3,6)	3,6 (2,7; 4,2)	2,8 (2,8; 3,0)	3,3 (2,7; 4,1) ^a	2,8 (2,8; 3,6)	2,8 (2,5; 3,3)	3,1 (2; 3,1)	4,4 (4,1; 4,7) ^a
Эмоциогенное / Emotional	2,7 (2,1; 4,3)	2,8 (2,5; 3,6)	4,2 (3,5; 4,9)	3,1 (2,8; 3,6) ^b	4,9 (4,2; 4,9)	3,5 (2,8; 4,4) ^c	4,9 (4,2; 5,2)	3,3 (2,8; 4,3) ^a	5,7 (5,6; 6,1)	3,4 (2,9; 3,5) ^a
Экстернальное / External	3,0 (2,5; 3,1)	4,0 (3,6; 4,7) ^b	3,2 (3,0; 4,2)	3,7 (3,2; 4,4)	3,3 (3,1; 3,6)	3,6 (2,8; 4,2)	3,4 (3,3; 4)	3,8 (3,6; 3,9)	4,6 (3,8; 4,8)	4,1 (3,0; 5,2)
Импульсивность (по В.А. Лосенкову), баллы / Impulsiveness (according to Losenkov V.A.), scores	45,0 (34,5; 71,0)	63,5 (58,0; 72,0)	46,0 (36,8; 66,0)	59,5 (53,0; 69,0) ^a	46,5 (35,0; 68,0)	59,0 (51,8; 71,8) ^a	50,5 (39,0; 62,0)	59,0 (52,5; 66,8)	38,0 (31,0; 71,0)	61,0 (54,0; 70,0)

^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$, ^c $p < 0,001$.

Примечание: СД2 – сахарный диабет 2-го типа; DEBQ – The Dutch Eating Behaviour Questionnaire, голландский опросник пищевого поведения; n.s. – not significant, не значимо.

Note: T2D – type 2 diabetes mellitus; DEBQ – The Dutch Eating Behaviour Questionnaire; n.s. – not significant.

Таблица 4. Показатели пищевого поведения в подгруппах пациентов с сахарным диабетом с разной длительностью заболевания

Table 4. Scores of eating behavior in the type 2 diabetes mellitus patients with different duration of the disease

Характеристика / Characteristic	Длительность СД2 / Duration of T2D		Значение p / p value
	< 10 лет / < 10 years (n = 67)	≥ 10 лет / ≥ 10 years (n = 16)	
Пищевое поведение по DEBQ, баллы / Eating behavior type (DEBQ), scores			
Ограничительное / Restrained	2,8 (2,5; 3,1)	3,4 (2,7; 3,6)	n.s
Эмоциогенное / Emotional	4,9 (4,2; 5,2)	3,9 (2,8; 4,6)	<0,05
Экстернальное / External	3,3 (3,2; 3,8)	3,0 (3,0; 3,0)	<0,05
Импульсивность (по В.А. Лосенкову), баллы / Impulsiveness (according to Losenkov V.A.), scores	58,0 (43,0; 72,0)	46,0 (35,8; 64,8)	n.s

Примечание: СД2 – сахарный диабет 2-го типа; DEBQ – The Dutch Eating Behaviour Questionnaire, голландский опросник пищевого поведения; n.s. – not significant, не значимо.

Note: T2D – type 2 diabetes mellitus; DEBQ – The Dutch Eating Behaviour Questionnaire; n.s. – not significant.

Таблица 5. Показатели пищевого поведения в зависимости от полиморфизма rs1137100 гена LEPR в группах

Table 5. Scores of eating behavior depending on the polymorphism rs1137100 of LEPR gene in groups

Характеристика / Characteristic	СД2 / T2D (n = 82)			Контроль / Control (n = 131)		
	Генотипы / Genotypes			Генотипы / Genotypes		
	AA (n = 39)	GA (n = 40)	GG (n = 3)	AA (n = 67)	GA (n = 55)	GG (n = 9)
Пищевое поведение по DEBQ, баллы / Eating behavior type (DEBQ), scores						
Ограничительное / Restrained	2,99 ± 0,13	2,88 ± 0,10	1,77 ± 0,52 ^a	3,32 ± 0,12	3,39 ± 0,12	3,67 ± 0,39
Эмоциогенное / Emotional	4,47 ± 0,18	4,40 ± 0,17	5,33 ± 0,59	3,36 ± 0,14	3,26 ± 0,11	3,71 ± 0,31
Экстернальное / External	3,61 ± 0,12	3,49 ± 0,11	4,07 ± 0,54	3,77 ± 0,10	3,89 ± 0,11	3,33 ± 0,34
Импульсивность (по В.А. Лосенкову), баллы / Impulsiveness (according to Losenkov V.A.), scores	51,84 ± 2,64	48,08 ± 2,57	52,00 ± 14,18	60,10 ± 1,46	60,44 ± 1,62	65,11 ± 3,05

^a $p < 0,05$.

Примечание: СД2 – сахарный диабет 2-го типа; DEBQ – The Dutch Eating Behaviour Questionnaire, голландский опросник пищевого поведения.

Note: T2D – type 2 diabetes mellitus; DEBQ – The Dutch Eating Behaviour Questionnaire.

Показатель ограничительного пищевого поведения был наименьшим у трех пациентов с генотипом *GG* и составил 1,77 балла, максимальный балл по шкале ограничительного пищевого поведения был у пациентов с генотипом *AA* – 2,99.

Взаимосвязь локуса rs1137100 гена *LEPR* с ограничительным пищевым поведением у пациентов с СД2 была наиболее выраженной в рецессивной модели. Средний балл по шкале ограничительного поведения у пациентов с генотипами *AA* и *GA* был значимо выше, чем у пациентов с генотипом *GG* ($2,94 \pm 0,08$ и $1,77 \pm 0,52$ соответственно, $p < 0,01$).

Прогностическая модель развития сахарного диабета 2-го типа

Для получения прогностической модели развития СД2 при различных вариантах пищевого поведения в качестве предикторов были использованы показатели, которые значимо отличались в группах пациентов с СД2 и контролем.

Наилучшая прогностическая модель развития СД2 была получена в зависимости от эмоциогенного пищевого поведения (рис. 2). Согласно прогностической модели, точкой отсечения (cut-off) эмоциогенного пищевого поведения, ассоциированной с СД2, является значение более 4,1 балла: чувствительность 74,7%, специфичность 79,1%, AUROC = 0,777, 95% доверительный интервал: 0,715–0,830, $p < 0,0001$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мировым медицинским сообществом прилагаются значительные усилия по управлению СД2, однако, несмотря на появление новых терапевтических возможностей и совершенствование средств для самоконтроля гликемии, компенсация углеводного обмена у пациентов с СД2 в долгосрочной перспективе представляет большие сложности. Профилактические мероприятия представлены модификацией образа жизни, и эффективность их крайне ограничена, что делает устранение факторов риска развития СД2 – ожирения и переедания, приоритетными задачами здравоохранения [14]. Более глубокое понимание психологических и биологических причин нарушений пищевого поведения, приводящего к развитию СД2 и ожирения, может в дальнейшем обеспечить более эффективные подходы к контролю массы тела, а значит и профилактике СД2.

В нашей работе впервые показано, что у пациентов с СД2 по сравнению с лицами контрольной группы без диабета выше показатели по шкале эмоциогенного пищевого поведения, как у пациентов со всеми степенями ожирения, так и у лиц с избыточной массой тела. Исследований типов пищевого поведения (ограничительного, эмоциогенного, экстернального) у пациентов с СД2 в доступной литературе практически нет. В 2017 г. А. Lopez-Cereno и соавт. показали, что высокие показатели эмоциогенного пищевого поведения

ассоциированы с повышенным риском ожирения, СД2, артериальной гипертензии [15]. В исследовании R. Nieto-Martinez и соавт. установлена более высокая частота СД2 у пациентов с компульсивным перееданием и нервной булимией [5].

Результаты нашей работы демонстрируют, что пищевое поведение у пациентов с СД2 различается в зависимости от длительности заболевания. Пациенты с длительностью заболевания 10 лет и более имели более низкие показатели эмоциогенного и экстернального поведения, что, по-видимому, связано с многолетней привычкой следить за своим питанием. Изменяемость паттернов пищевого поведения дает надежду на то, что они могут служить мишенью для терапевтического воздействия еще до развития нарушений углеводного обмена.

За последние годы стало очевидно, что решающую роль в развитии ожирения играет головной мозг, в том числе нарушение работы центров голода и насыщения в гипоталамусе [16]. Нами была выдвинута гипотеза, что особенности пищевого поведения у пациентов с СД2 взаимосвязаны с аллельными вариантами гена *LEPR*, который экспрессируется в нейронах воронкообразного ядра гипоталамуса. При взаимодействии лептина с его рецептором подавляется секреция самого мощного эндогенного стимулятора аппетита – нейропептида Y. Параллельно происходит снижение секреции агутин-связанного белка (AgRp – agouti-gene related peptide), который является антагонистом анорексигенных рецепторов меланокортина 1 и 4 [17].

В проведенной нами работе показано, что генотип *GG* полиморфного локуса rs1137100 гена *LEPR*

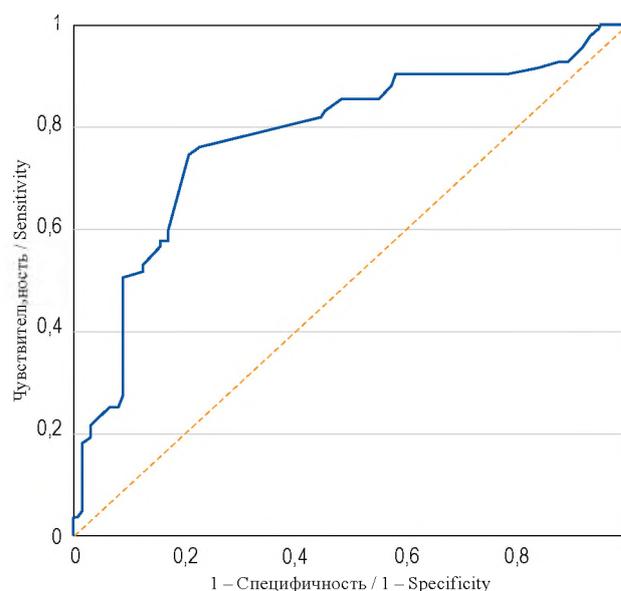


РИС. 2. ROC-кривая для показателя эмоциогенного пищевого поведения как фактора риска сахарного диабета 2-го типа

FIG. 2. ROC-curve of emotional eating score as a risk factor for type 2 diabetes mellitus

ассоциирован с наименьшим показателем ограниченного пищевого поведения у трех пациентов с СД. Эти результаты требуют подтверждения в исследованиях с включением большего числа участников. Данные литературы свидетельствуют о том, что аллель *G* взаимосвязан со снижением уровня растворимой формы рецептора лептина [18]. В предыдущем исследовании мы показали, что генотип *GG* является протективным в отношении ожирения, но не взаимосвязан с риском СД2, это согласуется с выводами других исследователей и крупным мета-анализом [6, 19]. По-видимому, взаимосвязь полиморфного локуса rs1137100 гена *LEPR* с ожирением реализуется через его влияние на пищевое поведение.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи между пищевым поведением и показателями углеводного и липидного обмена у пациентов с СД2. Установлена прямая корреляция слабой силы общего холестерина с импульсивностью. Постприандиальная гликемия умеренно коррелировала с показателем эмоциогенного поведения и слабо (как и тощачовая гликемия) с баллами по шкале экстернального пищевого поведения. Ранее J.E. Mitchell и соавт. показали, что компульсивное переедание ассоциировано с нарушенной гликемией натощак [20].

Таким образом, нарушение пищевого поведения является результатом суммарного влияния различных факторов (в том числе генетических, гуморальных, психологических, психосоциальных), оказывающих регулирующее влияние на прием пищи.

Основными ограничениями исследования представляются небольшой размер выборки, отсутствие динамического наблюдения за показателями пищевого поведения, отсутствие оценки уровня лептина.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.Ш. Авзалетдинова внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, сбор и анализ данных, статистический анализ, составление текста рукописи. О.В. Кочетова внесла существенный вклад в анализ данных, написание статьи. А.З. Булгакова внесла существенный вклад в интерпретацию результатов, написание статьи. Т.В. Моругова внесла существенный вклад в анализ данных, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности 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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Michaud A., Vainik U., Garcia-Garcia I., et al. Overlapping neural endophenotypes in addiction and obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Jun; 8: 127. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00127>. PMID: 28659866
- 2 Yengo L., Vedantam S., Marouli E., et al. A saturated map of common genetic variants associated with human height. *Nature*. 2022 Oct; 610(7933): 704–712. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05275-y>. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36224396

В исследовании большая часть участников была представлена женщинами, что соответствует эпидемиологическим данным по РФ [21]. Медиана возраста пациентов с СД2 была на 4 года больше, чем в контрольной группе, однако это не оказывало значимого эффекта на полученные результаты, т.к. в представленных группах пациентов возраст не продемонстрировал взаимосвязи ни с одним из показателей пищевого поведения.

Дальнейшие направления исследований возможны в направлении увеличения количества испытуемых, изучения взаимосвязи паттернов пищевого поведения с полиморфными локусами других генов, участвующих в контроле насыщения и энергозатрат в гипоталамусе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для пациентов с СД2 и любой степенью ожирения или с избыточной массой тела по сравнению с лицами без диабета более характерно эмоциогенное пищевое поведение. Показатель эмоциогенного пищевого поведения более 4,1 балла с использованием опросника DEBQ может служить фактором риска СД2 и использоваться как маркер для оценки эффективности профилактических и терапевтических воздействий. Коррекция паттернов пищевого поведения у пациентов с диагностированным СД2 потенциально может способствовать улучшению показателей компенсации заболевания. Взаимосвязь полиморфного локуса rs1137100 гена *LEPR* с ограничительным пищевым поведением у пациентов с СД2 предполагает существование генетических факторов формирования паттернов пищевого поведения и требует дальнейшего изучения.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Diana S. Avzaletdinova: study concept and design, data collection and analysis, statistical analysis, drafting of the manuscript. Olga V. Kochetova: data analysis, writing of the article. Alfiya Z. Bulgakova: the interpretation of the results, writing the article. Tatiana V. Morugova: the analysis of data, making an important amendment to the manuscript in order to increase the scientific value of the article.

All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

- 3 Hübel C., Leppä V., Breen G., et al. Rigor and reproducibility in genetic research on eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2018 Jul; 51(7): 593–607. <https://doi.org/10.1002/eat.22896>. Epub 2018 Sep 8. PMID: 30194862
- 4 Hudson J.I., Javaras K.N., Pope H.G. Jr. The challenges of metabolic syndrome in eating disorders. *Psychiatr Ann.* 2020 Aug; 50(8): 346–350. <https://doi.org/10.3928/00485713-20200713-02>. Epub 2020 Jul 13. PMID: 34421139
- 5 Nieto-Martínez R., González-Rivas J.P., Medina-Inojosa J.R., et al. Are eating disorders risk factors for type 2 diabetes? A systematic review and meta-analysis. *Curr Diab Rep.* 2017 Nov 22; 17(12): 138. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0949-1>. PMID: 29168047
- 6 Авзалетдинова Д.Ш., Моругова Т.В., Шарипова Л.Ф. и др. Пищевое поведение пациентов с сахарным диабетом 2 типа и полиморфизм гена рецептора меланокортина. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2020; 4(6): 318–323. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-6-318-323>. EDN: FNNIWH
- 7 Cao X., Huo P., Li W., et al. Interactions among moderate/severe periodontitis, ADIPOQ-rs1501299, and LEPR-rs1137100 polymorphisms on the risk of type 2 diabetes in a Chinese population. *Arch Oral Biol.* 2019 Jul; 103: 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.05.014>. Epub 2019 May 17. PMID: 31128439
- 8 Bains V., Kaur H., Badaruddoza B. Association analysis of polymorphisms in LEP (rs7799039 and rs2167270) and LEPR (rs1137101) gene towards the development of type 2 diabetes in North Indian Punjabi population. *Gene.* 2020 Sep 5; 754: 144846. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144846>. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32512158
- 9 Abaturov A., Nikulina A. Obesity in children with leptin receptor gene polymorphisms. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2021 Sep; 64(3): 158–164. <https://doi.org/10.14712/18059694.2021.27>. PMID: 34779381
- 10 Obradovic M., Sudar-Milovanovic E., Soskic S., et al. Leptin and obesity: role and clinical implication. *Front. Endocrinol.* 2021 May 18; 12: 585887. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>. PMID: 34084149
- 11 Tu X., Yu C., Gao M., et al. LEPR gene polymorphism and plasma soluble leptin receptor levels are associated with polycystic ovary syndrome in Han Chinese women. *Per Med.* 2017 Jul; 14(4): 299–307. <https://doi.org/10.2217/pme-2017-0016>. Epub 2017 Jun 15. PMID: 29749830
- 12 Kochetova O.V., Avzaletdinova D.S., Sharipova L.F., et al. An analysis of the associations of polymorphic variants of the LEPR (rs1137100), LRP5 (rs3736228), and LPL (rs320) genes with the risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Russ J Genet.* 2019; 55(4): 495–503. <https://doi.org/10.1134/S1022795419040057>. EDN: VVVVHG
- 13 Van Strien T. Causes of emotional eating and matched treatment of obesity. *Current diabetes reports.* 2018; 18(6): 35. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1000-x>. PMID: 29696418
- 14 Шестакова М.В., Скляник И.А., Дедов И.И. Возможна ли длительная ремиссия или излечение сахарного диабета 2-го типа в XXI веке? *Терапевтический архив.* 2017; 89(10): 4–11. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789104-11>. EDN: VVVVHG
- 15 Lopez-Cepero A., Frisard C.F., Lemon S.C., et al. Association of dysfunctional eating patterns and metabolic risk factors for cardiovascular disease among Latinos. *J Acad Nutr Diet.* 2018 May; 118(5): 849–856. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.06.007>. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28774505
- 3 Hübel C., Leppä V., Breen G., et al. Rigor and reproducibility in genetic research on eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2018 Jul; 51(7): 593–607. <https://doi.org/10.1002/eat.22896>. Epub 2018 Sep 8. PMID: 30194862
- 4 Hudson J.I., Javaras K.N., Pope H.G. Jr. The challenges of metabolic syndrome in eating disorders. *Psychiatr Ann.* 2020 Aug; 50(8): 346–350. <https://doi.org/10.3928/00485713-20200713-02>. Epub 2020 Jul 13. PMID: 34421139
- 5 Nieto-Martínez R., González-Rivas J.P., Medina-Inojosa J.R., et al. Are eating disorders risk factors for type 2 diabetes? A systematic review and meta-analysis. *Curr Diab Rep.* 2017 Nov 22; 17(12): 138. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0949-1>. PMID: 29168047
- 6 Avzaletdinova D.S., Morugova T.V., Sharipova L.F., et al. Eating behavior in patients with type 2 diabetes and melanocortin receptor gene polymorphism. *Russian Medical Inquiry.* 2020; 4(6): 318–323 (In Russian). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-6-318-323>. EDN: FNNIWH
- 7 Cao X., Huo P., Li W., et al. Interactions among moderate/severe periodontitis, ADIPOQ-rs1501299, and LEPR-rs1137100 polymorphisms on the risk of type 2 diabetes in a Chinese population. *Arch Oral Biol.* 2019 Jul; 103: 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.05.014>. Epub 2019 May 17. PMID: 31128439
- 8 Bains V., Kaur H., Badaruddoza B. Association analysis of polymorphisms in LEP (rs7799039 and rs2167270) and LEPR (rs1137101) gene towards the development of type 2 diabetes in North Indian Punjabi population. *Gene.* 2020 Sep 5; 754: 144846. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144846>. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32512158
- 9 Abaturov A., Nikulina A. Obesity in children with leptin receptor gene polymorphisms. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2021 Sep; 64(3): 158–164. <https://doi.org/10.14712/18059694.2021.27>. PMID: 34779381
- 10 Obradovic M., Sudar-Milovanovic E., Soskic S., et al. Leptin and obesity: role and clinical implication. *Front. Endocrinol.* 2021 May 18; 12: 585887. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>. PMID: 34084149
- 11 Tu X., Yu C., Gao M., et al. LEPR gene polymorphism and plasma soluble leptin receptor levels are associated with polycystic ovary syndrome in Han Chinese women. *Per Med.* 2017 Jul; 14(4): 299–307. <https://doi.org/10.2217/pme-2017-0016>. Epub 2017 Jun 15. PMID: 29749830
- 12 Kochetova O.V., Avzaletdinova D.S., Sharipova L.F., et al. An analysis of the associations of polymorphic variants of the LEPR (rs1137100), LRP5 (rs3736228), and LPL (rs320) genes with the risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Russ J Genet.* 2019; 55(4): 495–503. <https://doi.org/10.1134/S1022795419040057>. EDN: VVVVHG
- 13 Van Strien T. Causes of emotional eating and matched treatment of obesity. *Current diabetes reports.* 2018; 18(6): 35. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1000-x>. PMID: 29696418
- 14 Шестакова М.В., Скляник И.А., Дедов И.И. Is it possible to achieve sustained remission or cure of type 2 diabetes mellitus in the 21st century? *Terapevticheskii Arkhiv.* 2017; 89(10): 4–11 (In Russian). <https://doi.org/10.17116/terarkh201789104-11>. EDN: VVVVHG
- 15 Lopez-Cepero A., Frisard C.F., Lemon S.C., et al. Association of dysfunctional eating patterns and metabolic risk factors for cardiovascular disease among Latinos. *J Acad Nutr Diet.* 2018 May; 118(5): 849–856. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.06.007>. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28774505

- 16 *Jais A.* Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease. *J. Clin. Invest.* 2017; 127(1): 24–32. <https://doi.org/10.1172/JCI88878>. PMID: 28045396
- 17 *Han J., Liang X., Guo Y., et al.* Agouti-related protein as the glucose signaling sensor in the central melanocortin circuits in regulating fish food intake. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Nov 1; 13: 1010472. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1010472>. PMID: 36387900
- 18 *Sun Q., Cornelis M.C., Kraft P., et al.* Genome-wide association study identifies polymorphisms in LEPR as determinants of plasma soluble leptin receptor levels. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19(9): 1846–1855. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq056>. PMID: 20167575
- 19 *Yang Y., Niu T.* A meta-analysis of associations of LEPR Q223R and K109R polymorphisms with type 2 diabetes risk. *PLoS One*. 2018; 13(1): e0189366. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189366>. PMID: 29293570
- 20 *Mitchell J.E., King W.C., Pories W., et al.* Binge eating disorder and medical comorbidities in bariatric surgery candidates. *Int J Eat Disord* 2015; 48: 471–476. <https://doi.org/10.1002/eat.22389>. PMID: 25778499
- 21 *Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др.* Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021; 24(3): 204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>. EDN: MEZKMG
- 16 *Jais A.* Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease. *J. Clin. Invest.* 2017; 127(1): 24–32. <https://doi.org/10.1172/JCI88878>. PMID: 28045396
- 17 *Han J., Liang X., Guo Y., et al.* Agouti-related protein as the glucose signaling sensor in the central melanocortin circuits in regulating fish food intake. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Nov 1; 13: 1010472. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1010472>. PMID: 36387900
- 18 *Sun Q., Cornelis M.C., Kraft P., et al.* Genome-wide association study identifies polymorphisms in LEPR as determinants of plasma soluble leptin receptor levels. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19(9): 1846–1855. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq056>. PMID: 20167575
- 19 *Yang Y., Niu T.* A meta-analysis of associations of LEPR Q223R and K109R polymorphisms with type 2 diabetes risk. *PLoS One*. 2018; 13(1): e0189366. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189366>. PMID: 29293570
- 20 *Mitchell J.E., King W.C., Pories W., et al.* Binge eating disorder and medical comorbidities in bariatric surgery candidates. *Int J Eat Disord* 2015; 48: 471–476. <https://doi.org/10.1002/eat.22389>. PMID: 25778499
- 21 *Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., et al.* Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021; 24(3): 204–221 (In Russian). <https://doi.org/10.14341/DM12759>. EDN: MEZKMG

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Авзалетдинова Диана Шамилевна , канд. мед. наук, соискатель ученой степени д-ра мед. наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1590-6433>

Кочетова Ольга Владимировна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» РАН.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2071-0969>

Булгакова Альфия Зуфаровна, врач-эндокринолог, заведующая отделением эндокринологии ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 21 г. Уфа».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8551-5895>

Моругова Татьяна Вячеславовна, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7405-486X>

Diana S. Avzaletdinova , Cand. of Sci. (Medicine), applicant for Dr. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Endocrinology Department, Bashkir State Medical University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1590-6433>

Olga V. Kochetova, Cand. of Sci. (Biology), Senior Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre of Russian Academy of Sciences.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2071-0969>

Alfiya Z. Bulgakova, endocrinologist, Head of the Endocrinology Department, Ufa City Clinical Hospital No. 21.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8551-5895>

Tatiana V. Morugova, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of the Endocrinology Department, Bashkir State Medical University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7405-486X>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author