

Значення поліморфізму генів фолатного циклу та їх епігенетичних модифікацій у патогенезі цукрового діабету 2-го типу і його ускладнень

А.А. Шупрович,
О.М. Трофименко

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Дисметаболічні стани, такі як ожиріння, метаболічний синдром, цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) в сучасному світі мають стабільну тенденцію до зростання та перетворилися на глобальну медико-соціальну проблему. У патогенезі цих станів беруть участь як генетична схильність, так і епігенетичні модифікації експресії генів, які регулюють транскрипцію генів на епігенетичному рівні. Результати багатьох досліджень вказують на взаємозв'язки поліморфізму генів ферментів фолатного циклу та посттрансляційних модифікацій їх продуктів, а також на їх значення у виникненні та прогресуванні ЦД2 та його кардіоваскулярних, ренальних і неврологічних ускладнень. Одним із найважливіших епігенетичних механізмів зміни експресії генів, продукти яких контролюють ключові шляхи метаболізму, є метилювання ДНК. Необхідні для нього метилові групи переносяться в межах фолатного циклу в складі метилованих похідних фолієвої кислоти. Процес каталізується ДНК-метилтрансферазами, з них метилентетрагідрофолатредуктаза (МТГФР) є ключовим ферментом, за умов зниженої дії якого гомоцистеїн не буде реметильований до метіоніну, що веде до підвищення його рівня в сироватці. Оскільки гіпергомоцистеїнемія є відомим фактором ризику судинних захворювань, поліморфізм гена *метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФР)*, зокрема мутація *C677T*, може бути причиною ендотеліальної дисфункції при ЦД2 в пацієнтів із відповідним генотипом. Повідомлялося про гіпометилювання ДНК у біоптатах печінки осіб із ЦД2 з низьким рівнем фолієвої кислоти, тоді як поліморфізм гена *МТГФР (T/T)* пов'язаний зі зниженою активністю ферменту. Клінічними дослідженнями та низкою метааналізів встановлено зв'язок між поліморфізмом гена *МТГФР*, рівнями гомоцистеїну та мікро- і макросудинними порушеннями при цукровому діабеті (ЦД), що свідчить про генно-епігенетичні механізми, через які розвиваються судинні ускладнення ЦД. Підвищений рівень гомоцистеїну та дефіцит фолієвої кислоти й вітаміну В12 може бути неінвазивним клінічним маркером порушення процесів метилювання ДНК та ризику судинних порушень у пацієнтів із ЦД2.

Ключові слова: поліморфізм генів фолатного циклу, гіпергомоцистеїнемія, цукровий діабет 2-го типу, кардіоваскулярний ризик.

Огляди

Відомо, що захворювання на ЦД2 є результатом взаємодії екологічних і генетичних факторів. У геномі людини було ідентифіковано більше ніж 300 локусів, мутації яких пов'язані з підвищеним ризиком захворювання на ЦД2 [1, 2].

Взаємодію генів і середовища при ЦД2 та інших захворюваннях можна частково пояснити епігенетичними механізмами, які здійснюють вплив на експресію генів шляхом їх ковалентної модифікації, не зачіпаючи первинну послідовність ДНК [3-6]. Прикладом впливу епігенетичних механізмів (таких як метилювання ДНК, модифікація гістонів і мікро-РНК) є феномен метаболічної пам'яті, коли вплив тривалої гіперглікемії зберігається ще довгий час після нормалізації рівня глюкози в крові [7].

Процеси транسمетилювання в регуляції фолатного циклу

Низкою досліджень із використанням різних типів біологічних тканин, від підшлункової залози до мононуклеарних клітин периферичної крові, продемонстровано, що в осіб із ЦД змінюються глобальні профілі метилювання ДНК [6, 8-10].

Метилювання ДНК є найбільш дослідженим епігенетичним механізмом, що характеризується ковалентною модифікацією з

приєднанням метильної групи до вуглецю цитозинових нуклеотидів у положенні 5 (H5). Одну з ключових ролей у регуляції експресії генів, пов'язаних із ЦД, відіграють процеси метилювання ДНК і гістонів, залежні від джерел метильних груп, що утворюються в процесі функціонування фолатного циклу [11] (рис.).

Фолати являють собою групу взаємоперетворюваних коферментів, які відіграють важливу роль у синтезі ДНК, реакціях метилювання та синтезі білка. Дефіцит фолієвої кислоти може порушити функцію цих метаболічних шляхів і призвести до накопичення гомоцистеїну, що надалі призводить до надмірного окисного стресу та хаотичних реакцій метилювання.

Метилентетрагідрофолатредуктаза (МТГФР), метіонінсинтаза (МС) і метіонінсинтазоредуктаза (МСР) є трьома ключовими ферментами метаболічних шляхів гомоцистеїну та фолієвої кислоти.

Ген *метилентетрагідрофолатредуктази* МТГФР (677ТТ) розташований на хромосомі 1 (1p36.3), його білковий продукт (фермент МТГФР) каталізує необоротне відновлення 5,10-диметилентетрагідрофолату до активної форми фолату — 5-метилтетрагідрофолату, який потім використовується для реметилювання гомоцистеїну до метіоніну. Перенесення метильної групи в процесі регенерації метіоніну з гомоцистеїну каталізує фермент метіонінсинтаза (МС), ген *метіонінсинтази* (МС) локалізований на хромосомі 1q43. Як кофактор у цій реакції бере участь вітамін В₁₂ (кобаламін). Фермент метіонінсинтазоредуктаза (МСР) кодується геном *метіонінсинтазоредуктази* (МСР) та каталізує відновне метилювання МС, що підтримує фермент МС в активному стані протягом циклу фолієвої кислоти [13].

Разом цикли фолієвої кислоти та метіоніну утворюють шляхи транسمетилювання, які модулюються низкою генетичних факторів та чинників зовнішнього середовища, що, своєю чергою, впливає на метилювання ДНК та забезпечує формування певного фенотипу [12, 13]. Функції метилювання ДНК є необхідними для нормальної регуляції генів, вони модифікують транскрипцію генів на епігенетичному рівні, запобігаючи зв'язуванню факторів транскрипції або сприяючи зв'язуванню сполук, що переносять метил, таким чином

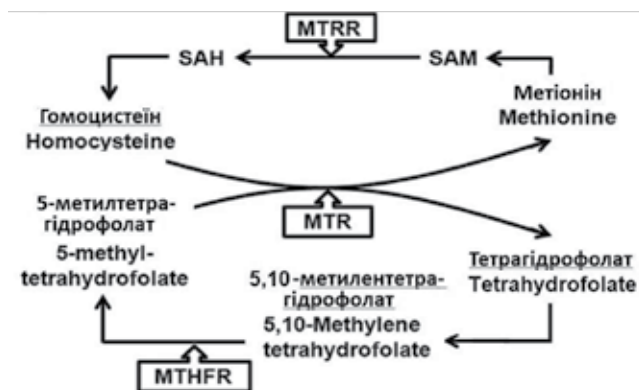


Рис. Роль головних ферментів у процесах транسمетилювання у фолатному циклі [12].

Примітка: MTHFR — метилентетрагідрофолатредуктаза; MTR — метіонінсинтаза; MTRR — редуктаза метіонінсинтази; SAH — S-аденозилгомоцистеїн; SAM — S-аденозилметіонін.

Fig. The role of the main enzymes in transmethylation processes in the folate cycle [12].

Note: MTHFR — methylenetetrahydrofolate reductase; MTR — methionine synthase; MTRR — methionine synthase reductase; SAH — S-adenosyl homocysteine; SAM — S-adenosyl methionine.

пригнічують або збільшують експресію генів [7, 13]. Численні дослідження показали, що метилювання ДНК відіграє ключову роль у зростанні захворюваності на ЦД2 [6, 8, 9, 14, 15]. Наприклад, виявлено асоціацію між гіпометилюванням ДНК та зниженою активністю ферменту МТГФР у біоптатах печінки осіб із ЦД2 з низьким рівнем фолієвої кислоти [11, 16].

Оскільки підвищений рівень гомоцистеїну є відомим фактором ризику судинних захворювань, поліморфізм генів *МТГФР*, *МС* та *МСР* може бути причиною порушення життєво важливих функцій фолієвих ферментів, що зокрема веде до ендотеліальної дисфункції при ЦД2 [3].

Поліморфізм генів фолатного циклу і ЦД2

Серед вроджених порушень метаболізму фолієвої кислоти найбільш поширеним є спадкове зниження активності МТГФР. Встановлено, що 30% населення планети має мутацію гена *МТГФР*, зокрема мутація *C677T* (rs1801133) не дозволяє організму перетворювати фолієву кислоту на активну форму (5-метил тетрагідрофолат). Поліморфізм *C677T* полягає в заміні аланіну на валін у складі білка МТГФР, при цьому порушується термостабільність ферменту, що веде до його дисфункції. Докази продемонстрували, що поліморфізми гена *МТГФР C677T* і *A1298C* знижують ферментативну активність МТГФР, і ці поліморфізми є найбільш часто досліджуваними варіантами фолатного шляху. В осіб із дефіцитом МТГФР можуть виникати затримка розвитку, неврологічні та судинні порушення [5, 17].

Фермент МСР регулює метаболічний шлях гомоцистеїну, а поліморфізми *A66G* і *C524T* гена *МСР* пов'язані з вродженими вадами серця в деяких популяціях. Поліморфізм гена *МСР A66G* посилює гіпергомоцистеїнемію (ГГЦ), викликану мутацією *C665T* в гені *МТГФР* [13].

Іншим геном, на активність якого впливають процеси метилювання, є синтаза оксиду азоту (NOS) — ендотеліальний фермент, функцією якого є синтез оксиду азоту (NO) з L-аргініну. Загалом було зареєстровано 34 рідкісні мутації цього гена. Місце розташування мутації впливає на її ефект, наприклад, мутації в екзонах 5 і 6, які розташовані

в каталітичному домені, можуть регулювати зв'язування субстрату з ферментом [11, 17].

Під час дослідження взаємозв'язків між поліморфізмом гена *МТГФР* та мікросудинними ускладненнями, проведеного за участі 99 пацієнтів із ЦД 1-го типу, було показано, що 54 (54,5%) пацієнтів мали нормальний генотип *МТГФР (C/C)*, 36 (36,4%) мали гетерозиготний поліморфізм гена *МТГФР (C/T)* і 9 (9,1%) мали гомозиготний поліморфізм гена *МТГФР (T/T)*, без істотної різниці між трьома підгрупами щодо віку, тривалості захворювання чи контролю глікемії. Гомозиготна підгрупа *T/T* включала значно більшу кількість осіб із мікроальбумінурією порівняно з підгрупами *C/C* і *C/T*. У підгрупі *C/C* було значно менше пацієнтів зі змінами очного дна порівняно з підгрупами *C/T* і *T/T*. У підгрупі *T/T* було більше пацієнтів із порушеннями нервової провідності, ніж у підгрупах *C/C* та *C/T*. Багатовимірний регресійний аналіз показав, що поліморфізм гена *МТГФР (T/T)* був найважливішим незалежним фактором ризику мікросудинних ускладнень у хворих на ЦД 1-го типу [18].

В іншому дослідженні проводилась кількісна оцінка глобального метилювання ДНК та зв'язку з наявністю ЦД та поліморфізмом генів *МТГФР rs1801133* і *NOS3 rs1799983* у 564 учасників, із них 158 (28,0%) страждали на ЦД2; 119 (21,1%) мали переддіабет, а в решти 287 (50,9%) встановлено нормальну толерантність до глюкози. Глобальне метилювання ДНК було значно вищим в осіб із преддіабетом та не лікованим ЦД, ніж при нормальній толерантності до глюкози. У багатофакторному регресійному аналізі лише активність ферменту *NOS3* асоціювалась зі збільшенням глобального метилювання ДНК (95% ДІ: 0,286-1,560). Виявлені також асоціації між поліморфізмом гена *NOS3 rs1799983* і метилюванням ДНК, що свідчить про комбіновані генно-епігенетичні механізми, які сприяють розвитку судинних ускладнень ЦД, попри адекватний метаболічний контроль [11].

Низькомолекулярні біомаркери дисфункції фолатного циклу при ЦД2 та серцево-судинні захворювання (ССЗ)

Побічно оцінити зміни метилювання ДНК та статус фолатного циклу у хворих на ЦД2

Огляди

можна шляхом визначення балансу між метаболічними біомаркерами: концентраціями гомоцистеїну (інгібітора метилювання) та S-аденозилметіоніну (універсального донора метильних груп) у крові та тканинах, а також інших продуктів фолатного циклу — метіоніну, цистатіоніну, S-аденозилгомоцистеїну та коферментів — вітамінів групи B.

Серед потенційних факторів ризику ЦД2 та подальшого розвитку нейродегенеративних та судинних порушень розглядають дефіцит фолієвої кислоти. Показано, що рівень фолату в плазмі крові та еритроцитах пацієнтів із ЦД був значно знижений порівняно зі здоровими особами [19]. В експерименті на мишах виявлено, що хронічний дефіцит фолієвої кислоти в дієті викликав значне підвищення рівнів гомоцистеїну та тригліцеридів у сироватці крові, ожиріння, порушення метаболізму глюкози і ліпідів та подальшу когнітивну дисфункцію [20]. Відомо, що дефіцит фолієвої кислоти під час вагітності корелює з дефектами нервової трубки та з частотою нейрокогнітивних та/або нейроповедінкових розладів у дитини [4].

З амінокислоти метіоніну синтезується високоенергетична сполука S-аденозилметіонін (SAM). SAM-залежні реакції включають метилювання ДНК, посттрансляційні модифікації білків та синтез гормонів, креатину та фосфатидилхоліну, S-аденозилгомоцистеїну (SAH), а потім і гомоцистеїну. Оскільки висока концентрація SAH пригнічує метилтрансферази, співвідношення SAM/SAH розглядається як показник потенціалу клітинного метилювання. Підвищення SAH у плазмі пов'язане з нижчим співвідношенням SAM/SAH у плазмі та гіпометилюванням ДНК лімфоцитів у людей [17].

Характеристики дисфункції ферменту МТГФР включають підвищений рівень гомоцистеїну в плазмі крові, який часто використовується як перший індикатор підвищення SAH та цистатіоніну та зниження метіоніну та SAM у плазмі. Ці дисбаланси пов'язані з дисфункціональним метаболізмом метіоніну, який може додатково впливати на метилювання ДНК і експресію генів [17].

Гомоцистеїн має здатність чинити пряму цитотоксичну дію на ендотелій артерій. Крім того, гомоцистеїн активує систему згортання крові, стимулює агрегацію тромбоцитів,

сприяє підвищенню в крові вмісту холестерину, збільшує мітотичну активність гладких клітин судин, що в кінцевому підсумку сприяє розвитку атеросклерозу та асоційованих із ним захворювань [21]. Отримано дані про те, що підвищення рівня гомоцистеїну крові на 5 мкмоль/л призводило до збільшення ризику атеросклеротичного ураження судин на 80% у жінок та на 60% у чоловіків [22], у той час, як зниження рівня гомоцистеїну сприяло зменшенню ризику серцево-судинних подій [23].

Оскільки для метаболізму гомоцистеїну необхідні достатні рівні вітамінів B12, B6, фолієвої кислоти, при їх дефіциті гомоцистеїн накопичується всередині клітин та надходить до плазми крові, зумовлюючи гіпергомоцистеїнемію (ГГЦ). Підвищені концентрації гомоцистеїну є токсичними насамперед для ендотеліальних клітин, тому ГГЦ розглядається як один із факторів ризику атеросклерозу, поряд із рівнем холестерину ЛПНЩ, ЛПВЩ, C-реактивного протеїну, фібриногена. Стан ГГЦ активує процеси тромбоутворення, що визначає високі ризики тромботичних ускладнень, тому ГГЦ на тлі дефіциту фолієвої кислоти й вітаміну B12 у пацієнтів із ЦД2 може бути клінічним маркером ризику судинних порушень та розвитку хронічного неалкогольного стеатогепатиту [22].

Одним із механізмів, за допомогою якого гомоцистеїн спричиняє пошкодження ендотелію судин та запускає процеси коагуляції, є порушення утворення оксиду азоту, який за нормальних умов може вступати в реакцію з гомоцистеїном з утворенням S-нітрогомоцистеїну — потужної судинно-розширювальної та антитромботичної сполуки. Однак в умовах ГГЦ посилюється звільнення радикалів кисню та перекисне окиснення ліпідів, що призводить до зменшення активності ендотеліальної синтази оксиду азоту [21, 24].

Через оксидний стрес гомоцистеїн також ініціює каскад запальних реакцій, спричинених активацією прозапального нуклеарного фактора NF- κ B, а також стимулює транскрипцію багатьох генів у різних тканинах, у т.ч. експресію стрес-залежних генів. Крім того, гомоцистеїн у підвищених концентраціях чинить шкідливу дію на структуру та функцію мітохондрій, негативно впливаючи на експресію мітохондріальних генів [25].

Показано зв'язок між ГГЦ та низькою мінеральною щільністю кісткової тканини (МЩКТ) у 252 жінок у постменопаузі. Маркери запалення, кісткової резорбції та поширеність поліморфізму *C677T* були вищими в 155 жінок зі зниженою МЩКТ порівняно з рештою жінок із нормальною МЩКТ, тоді як рівні вітаміну D, B_{12} , фолієвої кислоти та формування кісткової тканини були нижчими. Результати свідчать про зв'язок між гомоцистеїнемією, МЩКТ і запаленням при постменопаузальному остеопорозі [24, 26].

Багато досліджень повідомляють про зв'язок між поліморфізмом гена *МТГФР*, підвищенням рівня гомоцистеїну та серцево-судинними ускладненнями. У кількох метааналізах 2013 р. підтверджено зв'язок між ГГЦ та підвищеним ризиком геморагічного інсульту, а також підвищений ризик розвитку діабетичної нефропатії в європеїдній популяції з ЦД2 і поліморфізмом *C677T*, тоді як гомозиготний поліморфізм гена *МТГФР C677* асоціювався з триразовим підвищенням ризику передчасного розвитку ССЗ [27-29].

Методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЦР) було проведено оцінку впливу поліморфізму гена *МТГФР C677T* на розвиток ССЗ у 107 хворих на ЦД 2 типу без нефропатії чи ретинопатії. Генотипи *СС*, *СТ* і *ТТ* виявлені відповідно у 31, 62 і 14 осіб. Не знайдено кореляції між генотипами *МТГФР* і такими параметрами, як площа вісцерального жиру, тривалість ЦД, профілі холестерину та тригліцеридів, рівні вітаміну B_{12} , гомоцистеїну та HbA1c [17, 30]. У 2000-х рр. було виявлено значний зв'язок між поліморфізмом *C677T* та розвитком тромбозу, тоді як інші дослідження не зафіксували вірогідного зв'язку між ними [31-33].

Інфаркт міокарда виникає як наслідок оклюзії коронарних артерій після розриву атеросклеротичної бляшки. Серед причин інфаркта міокарда розглядають генетичні та екологічні фактори, зокрема, рівні гомоцистеїну. Наприклад, в метааналізах 2011 р. і 2019 р. повідомили про значний зв'язок між поліморфізмом *C677T* і ризиком розвитку інфаркта міокарда та гіпертензії [34, 35], тим часом як в іншому метааналізі, який включив 47 досліджень, не виявлено статистично значущого зв'язку між поліморфізмом *МТГФР* та ризиком інфаркта міокарда [36].

Із використанням комп'ютерної томографії та ангіографії продемонстровано чітку незалежну асоціацію між підвищеним рівнем гомоцистеїну та кальцифікацією судин і клапанів, які є добре встановленими факторами ризику ССЗ та смертності. Одним з ефектів підвищеної концентрації гомоцистеїну є значне підвищення щільності судинної стінки через збільшення синтезу та накопичення в ній колагену, що пояснюється здатністю вільної тіолової групи гомоцистеїну стимулювати синтез колагену фібробластами гладких клітин судинної стінки [37, 38]. Також доведено здатність гомоцистеїну активувати еластазу з подальшою деградацією еластину та розпушенням ендотелію, що значно полегшує депонування кальцію, холестерину, ліпідів — основних компонентів, що деформують судинну стінку. Таким чином, внаслідок накопичення колагену та проліферації гладком'язових клітин судинної стінки відбувається її деформація, потовщення та підвищення ригідності, сприяючи розвитку атеросклеротичного ураження судин та ССЗ [39]. Крім того, за умов ГГЦ, під впливом окислювального стресу та запальних стимулів, клітини гладких м'язів судин можуть підлягати фенотипічному перемикаю в напрямку остеогенного диференціювання, що призводить до кальцифікації коронарних артерій через активацію транскрипційних факторів RUNX2 та KLF4 [40, 41].

Висновки

Згідно з сучасними уявленнями, до виникнення та розвитку дисметаболічних станів, таких як ожиріння, метаболічний синдром, ЦД2 залучені як генетична схильність, так і епігенетичні (надбані в онтогенезі) модифікації, на які впливають спосіб життя, старіння, екологічні фактори. Одним із найважливіших механізмів модуляції експресії генів, продукти яких контролюють ключові шляхи метаболізму, є метилювання ДНК — ковалентне приєднання метилових груп до регуляторних ділянок гена.

Не зважаючи на неоднозначність результатів різних робіт і метааналізів, на сьогодні опубліковано досить велику кількість досліджень, що вказують на існування зв'язку між поліморфізмом генів фолатного циклу, гомоцистеїнемією та дефіцитом фолату, що дозволяє

Огляди

говорити про значення мутацій генів та пост-трансляційних епігенетичних модифікацій їх продуктів у розвитку і прогресуванні таких патологічних станів, як ЦД2 та його кардіоваскулярні, ренальні й неврологічні ускладнення.

Побічно оцінити порушення метилювання ДНК, що часто спостерігається у хворих на ЦД2, можна шляхом визначення балансу між метаболічними біомаркерами: концентраціями інгібіторів метилювання (гомоцистеїну) та універсального донора метильної групи (S-аденозилметіоніну) в крові та тканинах. Дефіцит фолієвої кислоти та вітамінів групи В, пов'язаний з особливостями дієти, а також із мутаціями в генах ферментів фолатного обміну, що обумовлюють зниження їх активності, призводять до накопичення гомоцистеїну в крові та, як наслідок, порушення процесів метилювання в клітинах. Клінічні спостереження та метааналізи показали, що стан ГГЦ при ЦД асоціюється з такими ускладненнями, як макроангіопатія, нефропатія, ретинопатія та нейропатія. Продемонстровано взаємозв'язок між підвищеним рівнем гомоцистеїну та частотою і прогресуванням коронарної та позакоронарної кальцифікації судин, що збільшує ризик ССЗ і смертності.

Відділом вікової ендокринології та клінічної фармакології проводяться дослідження гормонально-метаболічних особливостей, притаманних хворим на ЦД2 в залежності від фенотипу (зокрема, параметрів композиції тіла), з метою встановлення критеріїв для прогнозування схильності до розвитку метаболічних порушень та певних діабетичних ускладнень [42]. Цінним інструментом у розробці комплексу діагностичних досліджень для виявлення груп підвищеного ризику прогресування серцево-судинних ускладнень ЦД2 може стати визначення поліморфізму генів фолатного циклу та концентрації в крові низькомолекулярних маркерів дисфункції фолатного циклу. Ці дані нададуть можливість для пошуку індивідуальних підходів до діагностики, моніторингу, профілактики та лікування захворювання на ЦД2 та його ускладнень.

Список використаної літератури

1. Мусієнко ВА, Марущак МІ. Генетичні маркери цукрового діабету 2 типу. Медична та клінічна хімія. 2019;21(4):184-91 (Musienko VA, Marushchak MI. Genetic markers of type 2 diabetes.

- Medical and clinical chemistry. 2019;21(4):184-91. Ukrainian). doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i4.10688.
2. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
3. Annibal A, Tharyan RG, Schonewolff MF, Tam H, Latza C, Auler MMK, et al. Regulation of the one carbon folate cycle as a shared metabolic signature of longevity. *Nat Commun*. 2021 Jun 9;12(1):3486. doi: 10.1038/s41467-021-23856-9.
4. Lintas C. Linking genetics to epigenetics: The role of folate and folate-related pathways in neurodevelopmental disorders. *Clin Genet*. 2019 Feb;95(2):241-52. doi: 10.1111/cge.13421.
5. Moll S, Varga EA. Homocysteine and MTHFR Mutations. *Circulation*. 2015;132(1):e6-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013311.
6. Ling C. Epigenetic regulation of insulin action and secretion — role in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Intern Med*. 2020;288(2):158-167. doi: 10.1111/joim.13049.
7. Čugalj Kern B, Trebušak Podkrajšek K, Kovač J, Šket R, Jenko Bizjan B, Tesovnik T, et al. The Role of Epigenetic Modifications in Late Complications in Type 1 Diabetes. *Genes (Basel)*. 2022;13(4):705. doi: 10.3390/genes13040705.
8. Davegårdh C, García-Calzón S, Bacos K, Ling C. DNA methylation in the pathogenesis of type 2 diabetes in humans. *Mol Metab*. 2018;14:12-25. doi: 10.1016/j.molmet.2018.01.022.
9. Ahmed S, Ansari S, Mensah-Brown E, Emerald B. The role of DNA methylation in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Clin Epigenetics*. 2020;12(1):104. doi: 10.1186/s13148-020-00896-4.
10. Bansal A, Pinney S. DNA methylation and its role in the pathogenesis of diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(3):167-177. doi: 10.1111/pedi.12521.
11. Matsha T, Pheiffer C, Mutize T, Erasmus R, Kengne A. Glucose Tolerance, MTHFR C677T and NOS3 G894T Polymorphisms, and Global DNA Methylation in Mixed Ancestry African Individuals. *J Diabetes Res*. 2016;2016:8738072. doi: 10.1155/2016/8738072.
12. Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet*. 2015;58(1):1-10. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.
13. Liu F, Chen J, Li Z, Meng X. Recent Advances in Epigenetics of Age-Related Kidney Diseases. *Genes (Basel)*. 2022;13(5):796. doi: 10.3390/genes13050796.
14. Rönn T, Ling C. DNA methylation as a diagnostic and therapeutic target in the battle against Type 2 diabetes. *Epigenomics*. 2015;7(3):451-60. doi: 10.2217/epi.15.7.
15. Pheiffer C, Erasmus R, Kengne A, Matsha T. Differential DNA methylation of microRNAs within promoters, intergenic and intragenic regions of type 2 diabetic, pre-diabetic and non-diabetic individuals. *Clin Biochem*. 2016;49(6):433-438. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.11.021.
16. Nilsson E, Matte A, Perfiliev A, de Mello VD, Käkälä P, Pihlajamäki J, Ling C. Epigenetic Alterations in Human Liver From Subjects With Type 2 Diabetes in Parallel With Reduced Folate Levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):E1491-501. doi: 10.1210/jc.2015-3204.
17. Raghubeer S, Matsha T. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the One-Carbon Cycle, and Cardiovascular Risks. *Nutrients*. 2021;13(12):4562. doi: 10.3390/nu13124562.
18. AboElAsrar M, Hamed A, Akar N, Egin Y, Saied M. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in type 1 diabetes mellitus: Relationship to microvascular complications. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2012; 13 (2): 139-145. <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2012.03.010>.
19. Geijselaers S, Sep S, Stehouwer C, Biessels G. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(1):75-89. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70148-2.
20. Zhao M, Yuan M, Yuan L, Huang L, Liao J, Yu X, et al. Chronic folate deficiency induces glucose and lipid metabolism disorders and subsequent cognitive dysfunction in mice. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202910. doi: 10.1371/journal.pone.0202910.
21. Sade Y, Laor B, Adsi H, Kreiser T, Sigal S, Bera S, et al. Homocysteine fibrillar assemblies display cross-talk with Alzheimer's disease β -amyloid polypeptide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(24):e2017575118. doi: 10.1073/pnas.2017575118.

22. Kim JM, Park KY, Shin DW, Park MS, Kwon OS. Relation of serum homocysteine levels to cerebral artery calcification and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2016;254:200-204. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.023.
23. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Dayer M. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD006612. doi: 10.1002/14651858.CD006612.pub5.
24. Dai C, Fei Y, Li J, Shi Y, Yang X. A Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6652231. doi: 10.1155/2021/6652231.
25. Fu Y, Wang X, Kong W. Hyperhomocysteinaemia and vascular injury: advances in mechanisms and drug targets. *Br J Pharmacol*. 2018;175(8):1173-1189. doi: 10.1111/bph.13988.
26. De Martinis M, Sirufo MM, Nocelli C, Fontanella L, Ginaldi L. Hyperhomocysteinemia is Associated with Inflammation, Bone Resorption, Vitamin B12 and Folate Deficiency and MTGFR C677T Polymorphism in Postmenopausal Women with Decreased Bone Mineral Density. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 15;17(12):4260. doi: 10.3390/ijerph17124260.
27. Kang S, Zhao X, Liu L, Wu W, Zhang D. Association of the C677T polymorphism in the MTGFR gene with hemorrhagic stroke: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2013;17(5):412-7. doi: 10.1089/gtmb.2012.0295.
28. Yang S, Zhang J, Feng C, Huang G. MTGFR 677T variant contributes to diabetic nephropathy risk in Caucasian individuals with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Metabolism*. 2013 Apr;62(4):586-94. doi: 10.1016/j.metabol.2012.10.004.
29. Zhong JH, Rodríguez A, Yang N, Li L. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and risk of type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2013;8(9):e74521. doi: 10.1371/journal.pone.0074521.
30. Bahadır A, Eroz R, Türker Y. Does the MTGFR C677T gene polymorphism indicate cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus patients? *Anatol J Cardiol*. 2015;15(7):524-30. doi: 10.5152/akd.2014.5555.
31. Lu Y, Zhao Y, Liu G, Wang X, Liu Z, Chen B, Hui R. Factor V gene G1691A mutation, prothrombin gene G20210A mutation, and MTGFR gene C677T mutation are not risk factors for pulmonary thromboembolism in Chinese population. *Thromb Res*. 2002;106(1):7-12. doi: 10.1016/s0049-3848(02)00064-6.
32. Quéré I, Perneger T, Zittoun J, Bellet H, Gris J, Daurès J, et al. Red blood cell methylfolate and plasma homocysteine as risk factors for venous thromboembolism: a matched case-control study. *Lancet*. 2002;359(9308):747-52. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07876-5.
33. Casas J, Hingorani A, Bautista L, Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch Neurol*. 2004;61(11):1652-61. doi: 10.1001/archneur.61.11.1652.
34. Xuan C, Bai XY, Gao G, Yang Q, He GW. Association between polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTGFR) C677T and risk of myocardial infarction: a meta-analysis for 8,140 cases and 10,522 controls. *Arch Med Res*. 2011;42(8):677-85. doi: 10.1016/j.arcmed.2011.11.009.
35. Meng Y, Liu X, Ma K, Zhang L, Lu M, Zhao M, et al. Association of MTGFR C677T polymorphism and type 2 diabetes mellitus (T2DM) susceptibility. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 Dec;7(12):e1020. doi: 10.1002/mgg3.1020.
36. Alizadeh S, Djafarian K, Moradi S, Shab-Bidar S. C667T and A1298C polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene and susceptibility to myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;217:99-108. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.181.
37. Homocysteinemia. Disease at a Glance. Genetic and Rare Diseases (GARD) information Center Home. 2021. <https://rare.diseases.info.nih.gov/diseases/8230/homocysteinemia>.
38. Li D, Zhou M, Peng X, Sun H. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, and risk of retinal vein occlusion: an updated meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2014;14:147. doi: 10.1186/1471-2415-14-147.
39. Elshorbagy A, Jerneřen F, Samocha-Bonet D, Refsum H, Heilbronn L. Serum S-adenosylmethionine, but not methionine, increases in response to overfeeding in humans. *Nutr Diabetes*. 2016;6(1):e192. doi: 10.1038/nutd.2015.44.
40. Zhu L, Zhang N, Yan R, Yang W, Cong G, Yan N, et al. Hyperhomocysteinemia induces vascular calcification by activating the transcription factor RUNX2 via Krüppel-like factor 4 up-regulation in mice. *J Biol Chem*. 2019;294(51):19465-19474. doi: 10.1074/jbc.RA119.009758.
41. Karger AB, Steffen BT, Nomura SO, Guan W, Garg PK, Szklo M, et al. Association Between Homocysteine and Vascular Calcification Incidence, Prevalence, and Progression in the MESA Cohort. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(3):e013934. doi: 10.1161/JAHA.119.013934.
42. Зінич ОВ, Шупрович АА, Кушнар'ова НМ, Прибила ОВ, Ковальчук АВ, Гуріна НМ, Корпачев ВВ. Показники композиції тіла та обміну сечової кислоти як маркери метаболічного фенотипу у чоловіків з нормоурікемією, хворих на цукровий діабет 2 типу (Zynych OV, Shuprovich AA, Kushnaryova NM, Prybyla OV, Kovalchuk AV, Gurina NM, Korpachev VV. Indices of body composition and uric acid metabolism as markers of metabolic phenotype in normouricemic type 2 diabetic man. *Clin Endocr Endocrine Surgery*. 2020;4(72):50-60. DOI: <https://doi.org/10.30978/CEES-2020-4-50>.

Список скорочень:

ГГЦ — гіпергомоцистеїнемія

МТГФ — метилентетрагідрофолат

МТГФР — ген метилентетрагідрофолатредуктази

МТГФР — фермент метилентетрагідрофолатредуктаза

ССЗ — серцево-судинні захворювання

ЦД — цукровий діабет

ЦД2 — цукровий діабет 2-го типу

The significance of polymorphism of the folate cycle genes and their epigenetic modifications in the pathogenesis of type 2 diabetes and its complications

A.A. Shuprovych, O.M. Trofymenko

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. Dysmetabolic conditions such as obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes (T2DM) in the modern world have a steady trend of growth and have turned into a global medical and social problem. Both genetic predisposition and epigenetic modifications of gene expression, which regulate gene transcription at the epigenetic level, are involved in the pathogenesis of these conditions. The results of many studies indicate the relationship between folate cycle gene polymorphism and post-translational modifications of their products, as well as their significance in the occurrence and progression of T2DM and its cardiovascular, renal, and neurological complications. One of the most important epigenetic mechanisms of changing the expression of genes, whose products control key metabolic pathways, is DNA methylation. The methyl groups necessary for it are transferred within the folate cycle as part of methylated derivatives of folic acid. The process is catalyzed by DNA methyltransferases, of which methylenetetrahydrofolate reductase is a key enzyme, under conditions of reduced activity of which homocysteine will not be remethylated to methionine, which leads to an increase in its level in serum. In the condition of reduced action of this enzyme, homocysteine will not be remethylated to methionine, which leads to an increase in its level

Огляди

in serum. Since hyperhomocysteinemia is a known risk factor for vascular disease, methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) gene polymorphisms, particularly the *C677T* mutation, may be responsible for endothelial dysfunction in T2DM in patients with the relevant genotype. DNA hypomethylation has been reported in liver biopsies from individuals with T2DM with low folate levels, whereas the *MTHFR* gene polymorphisms (*T/T*) polymorphism is associated with reduced enzyme activity. Clinical studies and a number of meta-analyses have established a relationship between *MTHFR* gene polymorphism, levels of the homocysteine, and micro- and macrovascular disorders in diabetes mellitus, which indicates gene-epigenetic mechanisms through which vascular complications of diabetes develop. Elevated levels of homocysteine and deficiency of folic acid and vitamin B12 can be a non-invasive clinical marker of DNA methylation disorders and the risk of vascular disorders in patients with T2DM.

Keywords: folate cycle gene polymorphism, hyperhomocysteinemia, type 2 diabetes, cardiovascular risk.

Для цитування: Шупрович АА, Трофименко ОМ. Значення поліморфізму генів фолатного циклу та їх епігенетичних модифікацій у патогенезі цукрового діабету 2-го типу і його ускладнень. Ендокринологія. 2022;(3):243-250. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.243.

Адреса для листування: Шупрович Анжела Анатоліївна; angelaanat7070@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Шупрович Анжела Анатоліївна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб. відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ORCID:0000-0002-7437-0309; Трофименко Олена Миколаївна, аспірантка відділу вікової ендокринології та

клінічної фармакології, ORCID: 0000-0002-0512-7997

Особистий внесок: Шупрович А.А. — аналіз проблеми і підготовка статті; Трофименко О.М. — підготовка статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 06.09.2022 р.; перероблена 14.09.2022 р.; прийнята до друку 30.09.2022 р.; надрукована 30.09.2022 р.

For citation: Shuprovych AA, Trofymenko OM. The significance of polymorphism of the folate cycle genes and their epigenetic modifications in the pathogenesis of type 2 diabetes and its complications. Endokrynologia. 2022;(3):243-250. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.243.

Correspondence address: Shuprovych Anzhela Anatoliyivna, angelaanat7070@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69 Vyshgorodska Str., Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Shuprovych Anzhela Anatoliyivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, ORCID: 0000-0002-7437-0309; Trofymenko Olena Mykolaivna, postgraduate of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, ORCID: 0000-0002-0512-7997.

Authors' contributions: Shuprovych A.A. — problem analysis and preparation of an article; Trofymenko O.M. — preparation of an article.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: authors have declared no conflict of interest and financial obligations.

Article: received September 06, 2022; revised September 14, 2022; accepted 30 September 2022; published 30 September 2022.