Визначення та аналіз експресії генів, що беруть участь у метаболізмі глюкози, за умов розвитку експериментального діабету дексаметазонового типу (цукрового діабету 2 типу)

Т. В. Іваненко*A–F, А. В. Винокурова B,C,D

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Цукровий діабет 2 типу є одним із найпоширеніших і найскладніших хронічних захворювань, що стало глобальною проблемою охорони здоров'я. Цукровий діабет 2 типу становить близько 90–95 % усіх випадків діабету і значно впливає на якість життя пацієнтів через розвиток численних ускладнень, як-от серцево-судинних захворювань, хронічної ниркової недостатності, ретинопатії, нейропатії. Під час досліджень у галузі діабетології особливий науковий інтерес викликає вивчення генетичних механізмів патогенезу діабету 2 типу. Це дає змогу розробляти нові підходи до його діагностики та лікування. Індивідуалізація лабораторної діагностики та лікування, що враховує генетичні, метаболічні та клінічні характеристики кожного пацієнта, є ключовим напрямом у покращенні ефективності лікування діабету 2 типу.

Цукровий діабет 2 типу – складне полігенне захворювання, що виникає під впливом і генетичних, і зовнішніх факторів. Цим зумовлена доцільність комплексного підходу до діагностики, лікування та профілактики цього захворювання. Беручи до уваги постійне збільшення поширеності цукрового діабету 2 типу, актуальність наукових досліджень з цього питання беззаперечна. Розроблення нових фармакологічних засобів, удосконалення стратегій лабораторної діагностики й індивідуалізація лікування – ключові напрями для подолання проблеми діабету 2 типу та поліпшення якості життя пацієнтів.

Мета роботи – визначення й аналіз панелі генів, що беруть участь у метаболізмі глюкози, за умов розвитку експериментального цукрового діабету 2 типу.

Матеріали і методи. Аналіз експресії генів, що беруть участь у метаболізмі глюкози, здійснили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу CFX-96 Touch™ (Bio-Rad, США) за допомогою набору RT²Profiler™ PCR Array Rat Diabetes (QIAGEN, Німеччина).

Результати. За результатами ПЛР дослідження, активність генів, що беруть участь у метаболізмі глюкози, поділили так: *G6pc*, *Gpd1* – гени з високою експресією порівняно з контрольною групою тварин; *Ace*, *Acly*, *Foxg1*, *Foxp3*, *Gcgr*, *Gck*, *Gsk3b*, *Hmox1*, *Pygl*, *Snap23*, *Snap25* – гени з низькою експресією порівняно з контролем; *Cebpa*, *Dpp4*, *Sell* – гени, в яких не виявлено змін у зразках щодо контрольної групи тварин; експресію генів *Ccr2, Fbp1, Gcg* не виявлено.

Висновки. Розвиток дексаметазонового діабету 2 типу достовірно (ΔΔCт <30) підвищує експресію генів *Gpd1* у 8 разів, *G6pc* – вдвічі порівняно з контрольною групою тварин. При розвитку дексаметазонового діабету 2 типу вірогідно (ΔΔCт <30) низьку експресію мали гени *Gsk3b* та *Hmox1* – в 17 разів; *Pygl* – в 11; *Foxg1* в 7; *Gck* – в 6; *Ace* та *Foxp3* – в 4 рази; *Acly* – втричі; *Gcgr, Snap23, Snap25* – вдвічі щодо контрольної групи тварин. Експресію генів *Ccr2, Fbp1, Gcg* при розвитку дексаметазонового діабету 2 типу не виявлено.

Ключові слова: підшлункова залоза, цукровий діабет, гени, інсулін, інсулінорезистентність, лабораторна діагностика.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2024. Т. 17, № 3(46). С. 262-266

Determination and analysis of gene expression involved in glucose metabolism under the conditions of the development of experimental diabetes of dexamethasone type (type 2 diabetes)

T. V. Ivanenko, A. V. Vynokurova

Type 2 diabetes is one of the most common and serious chronic diseases today, which has become a global health care problem. Type 2 diabetes accounts for about 90–95 % of all cases of diabetes and significantly affects patients' quality life due to the development of numerous complications, such as cardiovascular diseases, chronic renal failure, retinopathy, neuropathy. Modern research in the field of diabetology pays considerable attention to the understanding of the genetic mechanisms of the pathogenesis of type 2 diabetes, which

ARTICLE INFO

UDC 616.379-008.64:575.117:612.122.015.3]-07-092.9
DOI: 10.14739/2409-2932.2024.3.313140

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):262-266

Keywords: pancreas, diabetes, genes, insulin, insulin resistance, laboratory diagnosis.

***E-mail:** ivanenko.tv@zsmu.zp.ua

Received: 20.09.2024 // Revised: 03.10.2024 // Accepted: 14.10.2024

makes it possible to develop new approaches to its diagnosis and treatment. Individualization of laboratory diagnostics and treatment, which considers the genetic, metabolic and clinical characteristics of each patient, is a key direction in improving the effectiveness of the treatment of type 2 diabetes. Type 2 diabetes is a complex polygenic disease, that develops under the influence of both genetic and external factors, which requires an integrated approach to its diagnosis, treatment and prevention. Taking into account the constant increase in the prevalence of this disease, the relevance of scientific research in this area is beyond doubt. The development of new pharmacological agents, improvement of laboratory diagnostic strategies and individualization of treatment are key directions for overcoming the problem of type 2 diabetes and improving the quality of life of patients.

The aim of the work: identification and analysis of genes panel, involved in glucose metabolism under the conditions of the development of experimental type 2 diabetes.

Materials and methods. Analysis of the gene expression, involved in glucose metabolism was performed using the real-time reverse transcription polymerase chain reaction method CFX-96 Touch™ (Bio-Rad, USA) using the RT2Profiler™ PCR Array Rat Diabetes kit (QIAGEN, Germany).

Results. Based on the results of the PCR study, the activity of the studied genes involved in glucose metabolism can be divided as follows: *G6pc*, *Gpd1* – genes with high expression compared to the control group of animals; *Ace*, *Acly*, *Foxg1*, *Foxp3*, *Gcgr*, *Gck*, *Gsk3b*, *Hmox1*, *Pygl*, *Snap23*, *Snap25* – genes with low expression compared to the control group of animals; *Cebpa*, *Dpp4*, *Sell* – genes in which no changes were detected in the samples in relation to the control group of animals; *Ccr2*, *Fbp1*, *Gcg* – genes, whose expression was not detected.

Conclusions. The development of dexamethasone type 2 diabetes significantly (where ΔΔCt <30) increases the expression of *Gpd1* genes by 8 times and *G6pc* by 2 times compared to the control group of animals. During the development of type 2 dexamethasone diabetes, significantly (where ΔΔCt <30) the *Gsk3b* and *Hmox1* genes had a 17-fold low expression; *Pygl* at 11; *Foxg1* in 7; *Gck* in 6; *Ace* and *Foxp3* in 4; *Acly* in 3; *Gcgr*, *Snap23*, *Snap25* in 2 times compared to the control group of animals. The expression of *Ccr2, Fbp1, Gcg* genes during the development of type 2 dexamethasone diabetes was not detected.

Keywords: pancreas, diabetes, genes, insulin, insulin resistance, laboratory diagnosis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):262-266

Цукровий діабет 2 типу є одним із найпоширеніших і найскладніших хронічних захворювань, що стало глобальною проблемою охорони здоров'я. Цукровий діабет 2 типу становить близько 90–95 % усіх випадків діабету і значно впливає на якість життя пацієнтів через розвиток численних ускладнень, як-от серцево-судинних захворювань, хронічної ниркової недостатності, ретинопатії, нейропатії, що може призводити до ампутацій кінцівок [1,2].

Глобальні епідеміологічні дані свідчать про постійне зростання захворюваності на цукровий діабет 2 типу в усьому світі. За даними Міжнародної федерації діабету (IDF), у 2021 році майже 537 мільйонів дорослих у світі мали діабет, до 2045 року цей показник, за прогнозами, може сягнути 783 мільйонів [3]. Крім того, діабет 2 типу часто супроводжується іншими метаболічними порушеннями: ожирінням, артеріальною гіпертензією та дисліпідемією, – що разом утворюють так званий метаболічний синдром і значно підвищують ризики виникнення серцево-судинних патологій, зокрема інфаркту міокарда або інсульту [4].

Одна з провідних причин зростання захворюваності на діабет 2 типу – зміна сучасного способу життя: малорухливий спосіб життя, споживання калорійної їжі з високим вмістом вуглеводів і жирів, що спричиняють підвищення показників ожиріння в населення. Саме ожиріння є головним фактором ризику розвитку діабету 2 типу, оскільки воно спричиняє інсулінорезистентність, яка перешкоджає ефективному використанню глюкози клітинами організму [5]. Крім того, важливу роль у розвитку діабету відіграють генетичні фактори. Дослідження показали, що наявність певних генетичних варіантів може збільшити ймовірність розвитку діабету 2 типу, що підтверджує полігенну природу цього захворювання [6].

У сучасних дослідженнях у галузі діабетології чимало уваги приділяють вивченню генетичних механізмів патогенезу діабету 2 типу. Ці дані сприятимуть розробленню нових підходів до його діагностики та лікування. Індивідуалізація лабораторної діагностики та лікування, що враховує генетичні, метаболічні та клінічні характеристики кожного пацієнта, є ключовим напрямом у покращенні ефективності лікування цукрового діабету 2 типу.

Отже, цукровий діабет 2 типу – складне полігенне захворювання, що виникає під впливом і генетичних, і зовнішніх факторів. Цим зумовлена доцільність комплексного підходу до діагностики, лікування та профілактики цього захворювання. Беручи до уваги постійне збільшення поширеності цукрового діабету 2 типу, актуальність наукових досліджень з цього питання беззаперечна. Розроблення нових фармакологічних засобів, удосконалення стратегій лабораторної діагностики й індивідуалізація лікування – ключові напрями для подолання проблеми діабету 2 типу та поліпшення якості життя пацієнтів.

Мета роботи

Визначення й аналіз панелі генів, що беруть участь у метаболізмі глюкози, за умов розвитку експериментального цукрового діабету 2 типу.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на 10 білих щурах лінії Вістар, яких поділили на 2 групи по 5 тварин у кожній. Щури 1 групи – контрольні (інтактна група). Тваринам 2 групи експериментальний цукровий діабет 2 типу моделювали за схемою: 18-місячним щурам-самцям лінії Wistar

Таблиця 1. Активність експресії генів, що беруть участь у метаболізмі глюкози щодо показників інтактних щурів

Гени з високою експресією порівняно з контрольною групою тварин, де ΔΔCт <30	Гени з низькою експресією порівняно з контрольною групою тварин, де ΔΔCт <30	Гени, в яких не виявлено змін у зразках щодо контрольної групи тварин	Гени, експресію яких не виявили
Gpd1 – у 8,03 раза; *G6pc* –у 2,08 раза	*Gsk3b* – у 16,97 раза; *Hmox1* – у 17,66 раза; *Pygl* – в 11,03 раза; *Ace* – у 4,42 раза; *Acly* – у 3,55 раза; *Foxg1* – в 7,1 раза; *Foxp3* – в 4,19 раза; *Gcgr* – у 2,43 раза; *Gck* – в 6,3 раза; *Snap23* – у 2,22 раза; *Snap25* – у 2,53 раза	*Cebpa, Dpp4, Sell*	*Ccr2, Fbp1, Gcg*

протягом 30 днів до загального раціону додавали 5 % від харчової маси гідрогенізовані рослинні жири, через день питну воду замінювали на 20 % водний розчин фруктози; паралельно зі зміною харчового раціону з 1 до 7 та з 24 до 30 дня їм підшкірно вводили дексаметазон у дозі 0,125 мг/кг.

Для чистоти досліду та лабораторного підтвердження розвитку експериментального цукрового діабету у щурів другої групи через 2 тижні після введення на 30 день дексаметазону в усіх експериментальних тварин визначили концентрацію глюкози в крові за допомогою глюкометра Gluco Card-II (Японія).

Після декапітації експериментальних тварин під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг) проводили забір крові (для біохімічного визначення інсуліну) та підшлункової залози, яку фіксували в розчині Буена (20 годин) та після стандартної гістологічної обробки заливали в парапласт (Mk Cormick, США).

Для аналізу експресії генів використали метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу CFX-96 Touch™ (Bio-Rad, США) за допомогою набору RT² Profiler™ PCR Array Rat Diabetes (QIAGEN, Німеччина). Об'єкт дослідження в експериментальних тварин – підшлункова залоза, а також гени з високою експресією порівняно з контрольною групою тварин, гени з низькою експресією порівняно з контролем, гени, в яких не виявлено достовірних змін зразків щодо контрольної групи, та гени, експресію яких не виявили.

Статистичний аналіз даних ПЛР здійснили за допомогою програмного забезпечення PCR GeneGlobe (QIAGEN, Німеччина) з використанням ΔΔCт методу [7].

Результати

За результатами ПЛР-дослідження, активність генів, що беруть участь у метаболізмі глюкози, поділили так: гени з високою експресією порівняно з контрольною групою тварин, де ΔΔCт <30; гени з низькою експресією порівняно з контрольною групою тварин, де ΔΔCт <30; гени, в яких не виявлено достовірних змін зразків щодо контрольної групи; гени, експресію яких не виявили *(табл. 1)*.

Обговорення

У метаболізмі глюкози беруть участь багато генів, що кодують білки й ферменти, які регулюють різні етапи цього процесу – від поглинання глюкози клітинами та її розщеплення для вироблення енергії до зберігання глюкози як глікогену.

Наводимо кілька ключових генів, що мають важливе значення у метаболізмі глюкози та включені до дослідження, що здійснили: *Gpd1; G6pc* – гени з високою експресією порівняно з контрольною групою тварин; *Ace*, *Acly*, *Foxg1*, *Foxp3*, *Gcgr*, *Gck*, *Gsk3b*, *Hmox1*, *Pygl*, *Snap23*, *Snap25* – гени з низькою експресією порівняно з контрольною групою тварин; *Cebpa*, *Dpp4*, *Sell* – гени, у яких не виявлено змін у зразках щодо контрольної групи тварин; *Ccr2*, *Fbp1*, *Gcg* – гени, експресію котрих не виявили.

Детального аналізу потребують гени, які показали високу експресією. Ген *Gpd1* кодує фермент гліцерол-3-фосфат дегідрогеназу 1, який є ключовим компонентом шляху обміну гліцеролу та забезпечує зв'язок між гліколізом і ліпідним метаболізмом через шунт гліцерол-3-фосфату. Зв'язок цього гена з метаболізмом глюкози полягає у тому, що *Gpd1* відіграє роль у підтримці співвідношення $NADH/NAD^+$ у цитозолі, що є критично важливим для процесів гліколізу. Крім того, цей фермент взаємодіє з метаболічними шляхами, які пов'язані з синтезом глюкози в процесі глюконеогенезу, оскільки дигідроксиацетонфосфат є одним із продуктів гліколізу і може бути використаний для синтезу глюкози [8].

Окремі дослідники пов'язують збільшення експресії *Gpd1* із порушенням секреції інсуліну в клітинах підшлункової залози, що може бути важливим у контексті патогенезу цукрового діабету 2 типу [9]. Висока експресія гена *Gpd1*, яку виявили, може бути пов'язана з адаптацією до гіперглікемії. Постійно високий рівень глюкози в крові, що характерний для діабету, стимулює зміни у метаболічних шляхах, а *Gpd1* може бути залучений до механізмів компенсації для підтримки метаболічного балансу при хронічній гіперглікемії [10].

Ген *G6pc* кодує фермент глюкозо-6-фосфатазу, що відіграє ключову роль в останньому етапі глюконеогенезу та глікогенолізу. Він каталізує гідроліз глюкозо-6-фосфату до глюкози і неорганічного фосфату. Функціонально бере участь у гомеостазі глюкози, забезпечуючи можливість організму підтримувати рівень глюкози в крові на постійному рівні, особливо під час голодування або підвищеного енергетичного навантаження [11].

Підвищення експресії гена *G6pc*, яке ми зафіксували, має важливе значення у патогенезі цукрового діабету 2 типу. Оскільки *G6pc* контролює останній етап глюконеогенезу та глікогенолізу, його надмірна активність може

спричинити надлишкову продукцію глюкози печінкою, що є однією з головних причин гіперглікемії в пацієнтів.

Факторами підвищення експресії *G6pc* при цукровому діабеті 2 типу можуть бути інсулінорезистентність та порушення гормональної регуляції. За нормальних умов інсулін пригнічує експресію гена *G6pc* і зменшує глюконеогенез у печінці. Однак при інсулінорезистентності ця гальмувальна дія інсуліну порушується, спричиняючи збільшену експресію *G6pc*, а отже й надмірне вивільнення глюкози в кров [12]. Глюкагон і кортизол – гормони, що сприяють посиленню глюконеогенезу, стимулюють експресію *G6pc*. У разі виникнення цукрового діабету часто визначають дисбаланс у регуляції цих гормонів, а саме підвищення рівня глюкагону в умовах інсулінорезистентності. Це додатково посилює активацію гена *G6pc*, збільшуючи продукування глюкози печінкою навіть при високих рівнях глюкози у крові [13].

У результаті дослідження генів *Gsk3b*, *Hmox1*, *Pygl*, *Ace*, *Acly*, *Foxg1*, *Foxp3*, *Gcgr*, *Gck*, *Snap23*, *Snap25* зафіксували зниження їх експресії при цукровому діабеті 2 типу. Зниження експресії певних генів при цукровому діабеті 2 типу може бути наслідком змін у регуляції метаболічних шляхів глюкози, запалення, окиснювального стресу й інсулінорезистентності.

Gsk3b – важливий регулятор глікогенолізу. При діабеті його експресія може знижуватися через порушення сигналінгу інсуліну та призводити до змін енергетичного обміну глюкози [14].

Hmox1 бере участь у захисті від окиснювального стресу. Зниження його експресії при діабеті може посилювати хронічне запалення та пошкодження тканин, спричинене окиснювальним стресом. Цей ген відповідає за розщеплення гему, продукуючи антиоксидантні молекули, що захищають клітини від окиснювального стресу, який може порушувати чутливість до інсуліну й метаболізм глюкози [15].

Pygl регулює розщеплення глікогену до глюкози. Зниження його експресії під час діабету може бути пов'язане з порушенням використання глікогену як джерела енергії через хронічну гіперглікемію [16].

Foxp3 – основний регулятор Т-регуляторних клітин, що забезпечують імунну толерантність і зменшують запальні процеси, які можуть впливати на чутливість до інсуліну. Відомо, що запалення є фактором інсулінорезистентності й порушення метаболізму глюкози [17].

Gcgr кодує рецептор для глюкагону, важливого регулятора глюконеогенезу та глікогенолізу. Зниження його експресії при діабеті може бути спробою організму компенсувати підвищену продукцію глюкози [18].

Gck кодує глюкокіназу, ключовий фермент у регуляції рівня глюкози в печінці. У разі розвитку діабету, й особливо при інсулінорезистентності, його експресія знижується, спричиняючи порушення обробки глюкози [19].

Ген *Ace* кодує ангіотензинперетворювальний фермент, який регулює артеріальний тиск і ренін-ангіотензинову систему. Зниження експресії гена *Ace* при діабеті може бути пов'язане з порушенням регуляції ренін-ангіотензинової системи, що призводить до дисбалансу в судинному тонусі та розвитку гіпертензії як частого ускладнення цукрового діабету [20]. Це може впливати на кровотік у тканинах, які залежать від адекватної доставки глюкози. Так, порушення регуляції ренін-ангіотензинової системи може призводити до інсулінорезистентності, що впливає на метаболізм глюкози.

Ген *Acly* бере участь у ліпогенезі та регуляції рівня холестерину. При цукровому діабеті інсулінорезистентність і порушення вуглеводного обміну можуть пригнічувати експресію цього гена, впливаючи на ліпідний обмін. *Acly* відповідає за перетворення цитрату в ацетил-CoA, важливий компонент для зв'язку з обміном вуглеводів, оскільки активує синтез глюкози [21].

Foxg1 – ген, що регулює нейрональний розвиток. Має важливе значення у регуляції метаболічних процесів через вплив на центральну нервову систему, що контролює гомеостаз глюкози. Зв'язок із глюкозним обміном не прямий, а через нейрогормональні шляхи [22].

Гени *Snap23* і *Snap25* беруть участь у секреції інсуліну з β-клітин підшлункової залози. Зменшенння експресії цих генів може порушувати екзоцитоз інсуліну, погіршуючи регуляцію рівня глюкози в крові та її метаболізм [23,24].

Експресію генів *Ccr2*, *Fbp1*, *Gcg* не виявили. *Ccr2* кодує рецептор для хемокінів, залучених до мобілізації макрофагів та інших клітин імунної системи до місць запалення. Цей ген зазвичай експресується в умовах запального процесу, але його експресія може бути знижена або не виявлена при цукровому діабеті 2 типу, особливо при хронічній запальній відповіді, яка характерна для метаболічних захворювань. Оскільки хронічне запалення є однією з основних причин розвитку інсулінорезистентності, *Ccr2* пов'язаний із порушеннями метаболізму глюкози [25].

Fbp1 – ключовий фермент глюконеогенезу, що регулює синтез глюкози в печінці. Експресію *Fbp1* не фіксують, коли організм обмежує продукцію глюкози з нецукрових джерел; це може свідчити про залучення певних компенсаторних механізмів, спрямованих на боротьбу з гіперглікемією [26].

Відсутність експресії *Gcg* призводить до зниження рівня глюкагону в крові, зменшуючи мобілізацію глюкози з печінки, а також може спричиняти гіпоглікемію, яку також можна визначити (як і в попередньому випадку) компенсаторною, під час експериментального патологічного процесу.

Ідентифікація та аналіз генів, що пов'язані з метаболізмом глюкози, мають важливе значення для діагностики та управління такими захворюваннями, як цукровий діабет 2 типу. Лабораторні методи дають змогу виявляти генетичні варіанти, що впливають на метаболічні шляхи, й оцінювати їхній вплив на схильність до захворювання, перебіг і відповідь на лікування.

Висновки

1. Розвиток дексаметазонового діабету 2 типу достовірно (ΔΔCт <30) підвищує експресію генів *Gpd1* у 8

разів, *G6pc* – вдвічі порівняно з контрольною групою тварин.

2. При розвитку дексаметазонового діабету 2 типу вірогідно (ΔΔCт <30) низьку експресію мали гени *Gsk3b* та *Hmox1* – в 17 разів; *Pygl* – в 11; *Foxg1* в 7; *Gck* – в 6; *Ace* та *Foxp3* – в 4 рази; *Acly* – втричі; *Gcgr, Snap23, Snap25* – вдвічі щодо контрольної групи тварин.

3. Експресію генів *Ccr2, Fbp1, Gcg* при розвитку дексаметазонового діабету 2 типу не виявлено.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:
Іваненко Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-6617-5178
Винокурова А. В., аспірант каф. клінічної лабораторної діагностики, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0009-0008-5380-6071

Information about the authors:
Ivanenko T. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
Vynokurova A. V., Postgraduate Student of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

1. Magliano DJ, Boyko EJ. IDF diabetes atlas [Internet]. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes` Care. 2022;45(Suppl 1):S144-74. doi: 10.2337/dc22-S010
3. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. 2019;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843
4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med. 2006;23(5):469-80. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
5. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. N Engl J Med. 2001;345(11):790-7. doi: 10.1056/NEJMoa010492
6. Mahajan A, Taliun D, Thurner M, Robertson NR, Torres JM, Rayner NW, et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. Nat Genet. 2018;50(11):1505-13. doi: 10.1038/s41588-018-0241-6
7. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. Methods. 2001;25(4):402-8. doi: 10.1006/meth.2001.1262
8. Nordlie RC, Foster JD, Lange AJ. Regulation of glucose production by the liver. Annu Rev Nutr. 1999;19:379-406. doi: 10.1146/annurev.nutr.19.1.379
9. Huang Y, Hu K, Lin S, Lin X. Glycerol-3-phosphate acyltransferases and metabolic syndrome: recent advances and future perspectives. Expert Rev Mol Med. 2022;24:e30. doi: 10.1017/erm.2022.23
10. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. Cell. 2012;148(5):852-71. doi: 10.1016/j.cell.2012.02.017
11. Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:27. doi: 10.1186/1750-1172-6-27
12. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nature. 2006;444(7121):840-6. doi: 10.1038/nature05482
13. Barthel A, Schmoll D. Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003;285(4):E685-92. doi: 10.1152/ajpendo.00253.2003
14. Rhoads AR, Karkera JD, Detera-Wadleigh SD. Radiation hybrid mapping of genes in the lithium-sensitive wnt signaling pathway. Mol Psychiatry. 1999;4(5):437-42. doi: 10.1038/sj.mp.4000538
15. Abraham NG, Kappas A. Pharmacological and clinical aspects of heme oxygenase. Pharmacol Rev. 2008;60(1):79-127. doi: 10.1124/pr.107.07104
16. Hers HG. The control of glycogen metabolism in the liver. Annu Rev Biochem. 1976;45:167-89. doi: 10.1146/annurev.bi.45.070176.001123
17. Kim CH. FOXP3 and its role in the immune system. Adv Exp Med Biol. 2009;665:17-29. doi: 10.1007/978-1-4419-1599-3_2
18. Zimmermann T, Thomas L, Baader-Pagler T, Haebel P, Simon E, Reindl W, et al. BI 456906: Discovery and preclinical pharmacology of a novel GCGR/GLP-1R dual agonist with robust anti-obesity efficacy. Mol Metab. 2022;66:101633. doi: 10.1016/j.molmet.2022.101633
19. Matschinsky FM. Regulation of pancreatic beta-cell glucokinase: from basics to therapeutics. Diabetes. 2002;51(Suppl 3):S394-S404. doi: 10.2337/diabetes.51.2007.s394
20. Coleman CI, Weeda ER, Kharat A, Bookhart B, Baker WL. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers on renal and mortality outcomes in people with Type 2 diabetes and proteinuria. Diabet Med. 2020;37(1):44-52. doi: 10.1111/dme.14107
21. Zhao S, Torres A, Henry RA, Trefely S, Wallace M, Lee JV, et al. ATP-Citrate Lyase Controls a Glucose-to-Acetate Metabolic Switch. Cell Rep. 2016;17(4):1037-52. doi: 10.1016/j.celrep.2016.09.069
22. Li M, Sun C, Bu X, Que Y, Zhang L, Zhang Y, et al. ISL1 promoted tumorigenesis and EMT via Aurora kinase A-induced activation of PI3K/AKT signaling pathway in neuroblastoma. Cell Death Dis. 2021;12(6):620. doi: 10.1038/s41419-021-03894-3
23. Liang T, Qin T, Kang F, Kang Y, Xie L, Zhu D, et al. SNAP23 depletion enables more SNAP25/calcium channel excitosome formation to increase insulin exocytosis in type 2 diabetes. JCI Insight. 2020;5(3):e129694. doi: 10.1172/jci.insight.129694
24. Sadoul K, Lang J, Montecucco C, Weller U, Regazzi R, Catsicas S, et al. SNAP-25 is expressed in islets of Langerhans and is involved in insulin release. J Cell Biol. 1995 Mar;128(6):1019-28. doi: 10.1083/jcb.128.6.1019
25. Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, Vaddi K, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. J Clin Invest. 2006;116(1):115-24. doi: 10.1172/JCI24335
26. Pack M, Gulde TN, Völcker MV, Boewe AS, Wrublewsky S, Ampofo E, et al. Protein Kinase CK2 Contributes to Glucose Homeostasis by Targeting Fructose-1,6-Bisphosphatase 1. Int J Mol Sci. 2022;24(1):428. doi: 10.3390/ijms24010428