МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПРИ КОМОРБИДНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Абдуллаева Чарос Абдуджалиловна – д.м.н., доцент
Жураев Мирзо Ибодуллаевич – ассистент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Сахарный диабет 2 типа (СД2) примерно вдвое повышает риск ишемической болезни сердца (ИБС) и ухудшает её прогноз. Традиционные клинические шкалы недостаточно точно стратифицируют риск у пациентов с сочетанием ИБС и СД2, что стимулирует поиск молекулярно-генетических маркеров. В настоящем обзоре обобщены современные данные о прогностическом значении генетических и молекулярных маркеров у этой категории пациентов. Рассмотрены полигенные шкалы риска ИБС, которые в исследовании ACCORD повышали риск коронарных событий на 27% на одно стандартное отклонение и улучшали реклассификацию риска. Проанализированы диабет-специфичные локусы: вариант rs10911021 гена GLUL (локус 1q25), ассоциированный с ИБС, сердечно-сосудистой и общей смертностью только у пациентов с СД2, и локус 9p21, влияние которого усиливается при неудовлетворительном гликемическом контроле. Показано, что генетические варианты могут модифицировать ответ на интенсивный гликемический контроль. Обсуждено значение генотипа гаптоглобина 2-2, при котором в сочетании с HbA1c ≥ 6,5% относительный риск ИБС возрастает почти в 8 раз. Охарактеризованы циркулирующие микроРНК (miR-126, miR-223, miR-197, miR-409-3p) и длина лейкоцитарных теломер как маркеры риска. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что молекулярно-генетические маркеры дополняют клиническую оценку, однако их внедрение в рутинную практику требует валидации в крупных проспективных исследованиях, в том числе в популяциях Центральной Азии.*

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, полигенная шкала риска, GLUL, 9p21, гаптоглобин, микроРНК, длина теломер, прогноз.*

2-TOIFA QANDLI DIABET BILAN KOMORBID KECHGAN YURAK ISHEMIK KASALLIGI OQIBATLARINI BASHORAT QILISHDA MOLEKULYAR-GENETIK MARKERLAR

Abdullayeva Charos Abdujalilovna – t.f.d., dotsent
Jurayev Mirzo Ibodullayevich – assistent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *2-toifa qandli diabet (QD2) yurak ishemik kasalligi (YuIK) xavfini taxminan ikki baravar oshiradi va uning prognozini yomonlashtiradi. An’anaviy klinik shkalalar YuIK va QD2 birga kechgan bemorlarda xavfni yetarlicha aniq tabaqalashtirmaydi, bu esa molekulyar-genetik markerlarni izlashga undaydi. Mazkur sharhda ushbu toifadagi bemorlarda genetik va molekulyar markerlarning prognostik ahamiyati haqidagi zamonaviy ma’lumotlar umumlashtirilgan. YuIKning poligen xavf shkalalari ko‘rib chiqilgan: ACCORD tadqiqotida ular bir standart og‘ish uchun koronar hodisalar xavfini 27% ga oshirgan va xavfni qayta tasniflashni yaxshilagan. Diabetga xos lokuslar tahlil qilingan: GLUL genining rs10911021 varianti (1q25 lokusi) faqat QD2 bor bemorlarda YuIK, yurak-qon tomir va umumiy o‘lim bilan bog‘liq, 9p21 lokusining ta’siri esa glikemik nazorat qoniqarsiz bo‘lganda kuchayadi. Genetik variantlar intensiv glikemik nazoratga javobni o‘zgartirishi mumkinligi ko‘rsatilgan. Gaptoglobin 2-2 genotipining ahamiyati muhokama qilingan: HbA1c ≥ 6,5% bilan birga kelganda YuIKning nisbiy xavfi deyarli 8 baravar ortadi. Aylanib yuruvchi mikroRNKlar (miR-126, miR-223, miR-197, miR-409-3p) va leykotsitar telomerlar uzunligi xavf markerlari sifatida tavsiflangan. Mavjud ma’lumotlar molekulyar-genetik markerlar klinik baholashni to‘ldirishini ko‘rsatadi, biroq ularni amaliyotga joriy etish yirik prospektiv tadqiqotlarda, jumladan, Markaziy Osiyo populyatsiyalarida tasdiqlashni talab qiladi.*

Kalit so‘zlar: *yurak ishemik kasalligi, 2-toifa qandli diabet, poligen xavf shkalasi, GLUL, 9p21, gaptoglobin, mikroRNK, telomerlar uzunligi, prognoz.*

MOLECULAR GENETIC MARKERS IN PREDICTING OUTCOMES OF CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH COMORBID TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Abdullayeva Charos Abdujalilovna – D.M.Sc., associate professor
Jurayev Mirzo Ibodullayevich – assistant
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Type 2 diabetes mellitus (T2DM) approximately doubles the risk of coronary heart disease (CHD) and worsens its prognosis. Conventional clinical scores do not stratify risk accurately enough in patients with both CHD and T2DM, which has prompted the search for molecular genetic markers. This review summarizes current evidence on the prognostic value of genetic and molecular markers in this population. Polygenic risk scores for CHD are discussed: in the ACCORD trial they increased the risk of coronary events by 27% per standard deviation and improved risk reclassification. Diabetes-specific loci are analyzed: the rs10911021 variant of the GLUL gene (1q25 locus), which is associated with CHD, cardiovascular and all-cause mortality only in patients with T2DM, and the 9p21 locus, whose effect is amplified by poor glycemic control. Genetic variants have been shown to modify the response to intensive glycemic control. The haptoglobin 2-2 genotype is discussed: combined with HbA1c ≥ 6.5%, it is associated with an almost eightfold relative risk of CHD. Circulating microRNAs (miR-126, miR-223, miR-197, miR-409-3p) and leukocyte telomere length are characterized as risk markers. Available evidence indicates that molecular genetic markers complement clinical assessment, but their implementation in routine practice requires validation in large prospective studies, including Central Asian populations.*

Keywords: *coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, polygenic risk score, GLUL, 9p21, haptoglobin, microRNA, telomere length, prognosis.*

Введение.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одним из наиболее значимых факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС). По данным метаанализа 102 проспективных исследований, наличие диабета повышает риск ИБС примерно в 2 раза (ОР 2,00; 95% ДИ 1,83-2,19) независимо от других традиционных факторов риска [1]. У пациентов с сочетанием ИБС и СД2 чаще наблюдаются многососудистое поражение коронарного русла, безболевая ишемия миокарда, повторные коронарные события и неблагоприятные исходы реваскуляризации, что отражено в современных рекомендациях Европейского общества кардиологов [2,3].

Вместе с тем риск неблагоприятных исходов у пациентов с СД2 существенно различается. Традиционные клинические показатели (возраст, уровень HbA1c, липидный профиль, артериальное давление, функция почек) не позволяют полностью объяснить эту неоднородность. Генетическая корреляция между СД2 и ИБС составляет около 0,3, а оба заболевания имеют общие локусы, в том числе IRS1, CDKN2A/B и SORT1 [4]. Это создаёт предпосылки для использования молекулярно-генетических маркеров с целью уточнения прогноза и персонализации лечения.

Целью обзора является систематизация современных данных о прогностическом значении молекулярно-генетических маркеров при ИБС у пациентов с коморбидным СД2, включая полигенные шкалы риска, диабет-специфичные генетические локусы, фармакогенетические маркеры, генотип гаптоглобина, циркулирующие микроРНК и длину теломер.

Материалы и методы.

Проведён нарративный обзор научной литературы. Поиск публикаций выполнялся в базах данных PubMed, Scopus и Google Scholar по ключевым словам «type 2 diabetes», «coronary heart disease», «polygenic risk score», «GLUL», «9p21», «haptoglobin genotype», «microRNA», «telomere length», «cardiovascular mortality», «prognosis». В анализ включались проспективные когортные исследования, генетические субанализы рандомизированных клинических исследований (РКИ), систематические обзоры и метаанализы, а также клинические рекомендации. Приоритет отдавался работам, в которых оценивались твёрдые конечные точки (коронарные события, сердечно-сосудистая и общая смертность). Наряду с публикациями 2022-2026 гг. включались основополагающие исследования, впервые описавшие соответствующие маркеры. В окончательный анализ включены 20 публикаций.

Маркеры анализировались по следующим группам: полигенные шкалы риска; диабет-специфичные локусы (GLUL, 9p21); генетические модификаторы ответа на сахароснижающую терапию; генотип гаптоглобина; циркулирующие микроРНК; длина лейкоцитарных теломер.

Результаты анализа литературы.

Полигенные шкалы риска. Полигенная шкала риска (ПШР) объединяет эффекты множества распространённых генетических вариантов, каждый из которых вносит небольшой вклад в риск. В общей популяции ПШР ИБС позволяет выявить около 8% лиц с более чем трёхкратным повышением риска, сопоставимым с риском при моногенных формах гиперхолестеринемии [5]. Многоэтническая ПШР, разработанная на данных UK Biobank, ассоциировалась с повышением риска впервые возникшей ИБС на 73% на одно стандартное отклонение (ОР 1,73) и повышала C-статистику клинической модели с 0,739 до 0,763 [6]. У пациентов с СД2 генетическая шкала, включающая 204 варианта из 160 локусов ИБС, в исследовании ACCORD (5360 участников) была ассоциирована с повышением риска коронарных

событий на 27% на одно стандартное отклонение (ОР 1,27), что подтвердилось в исследовании ORIGIN (ОР 1,35). Добавление шкалы к клиническим факторам улучшало реклассификацию риска (индекс NRI 0,16), хотя прирост С-статистики был небольшим (+0,007) [7].

Локус 1q25 (ген GLUL). Особый интерес представляют варианты, влияние которых проявляется именно при диабете. В полногеномном исследовании был выявлен вариант rs10911021 вблизи гена глутаминсинтетазы GLUL, ассоциированный с ИБС у пациентов с СД2 (ОШ около 1,36 на аллель риска), но не у лиц без диабета [8]. Этот вариант связан с нарушением метаболизма глутаминовой кислоты и γ-глутамилового цикла. В когортах Joslin Kidney Study и Gargano Mortality Study (всего 1242 пациента с СД2) каждый аллель риска повышал общую смертность на 32% (ОР 1,32), а в одной из когорт – сердечно-сосудистую смертность на 51-72% [9]. В исследовании Look AHEAD (3295 пациентов без исходных сердечно-сосудистых заболеваний, медиана наблюдения 9,6 года) аллель риска ассоциировался с повышением риска сердечно-сосудистых событий (ОР 1,17), а носительство двух аллелей (генотип CC) – с ОР 1,32; интенсивное изменение образа жизни не модифицировало эту связь [10].

Локус 9p21 и гликемический контроль. Локус 9p21 является наиболее воспроизводимым генетическим фактором риска ИБС в общей популяции. У пациентов с СД2 было показано взаимодействие этого локуса с качеством гликемического контроля: ассоциация аллеля риска с ИБС была наиболее выраженной у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии (HbA1c ≥ 7%) [11]. Эти данные указывают на то, что генетическая предрасположенность и гипергликемия могут действовать синергично.

Генетические модификаторы ответа на интенсивный гликемический контроль. В исследовании ACCORD интенсивное снижение гликемии сопровождалось неожиданным увеличением сердечно-сосудистой смертности. Полногеномный анализ у 2667 участников группы интенсивного лечения выявил два локуса (10q26 в области гена MGMT и 5q13), ассоциированных с сердечно-сосудистой смертностью при интенсивной терапии. У пациентов без аллелей риска (22,6% выборки) интенсивный контроль снижал сердечно-сосудистую смертность в 4 раза (ОР 0,24), тогда как у носителей двух и более аллелей (29,6%) повышал её в 3 раза (ОР 3,08) [12]. Этот результат иллюстрирует возможности фармакогенетики для персонализированного выбора целевых значений гликемии.

Генотип гаптоглобина. Гаптоглобин связывает свободный гемоглобин и ограничивает окислительный стресс; аллель 2 кодирует белок с менее эффективной антиоксидантной функцией. В исследовании Strong Heart у пациентов с диабетом шансы наличия сердечно-сосудистых заболеваний при генотипе Hp 2-2 были в 5 раз выше, чем при генотипе Hp 1-1 [13]. В объединённом анализе трёх когорт сочетание генотипа Hp 2-2 и HbA1c ≥ 6,5% ассоциировалось с относительным риском ИБС 7,90 по сравнению с носителями аллеля Hp 1 и HbA1c < 6,5%, тогда как генотип Hp 2-2 без повышения HbA1c значимо не повышал риск [14]. Метаанализ 13 исследований (более 10 800 пациентов) подтвердил связь генотипа Hp 2-2 с сердечно-сосудистыми событиями и показал, что у носителей этого генотипа приём витамина E ассоциировался со снижением частоты событий (ОШ 0,66), тогда как у лиц с другими генотипами такого эффекта не было [15].

Циркулирующие микроРНК. МикроРНК являются короткими некодирующими РНК, регулирующими экспрессию генов, и стабильно определяются в плазме крови. У пациентов с СД2 в популяционном исследовании Bruneck было выявлено снижение уровня эндотелиальной miR-126 [16]. В той же когорте (820 участников, 10 лет наблюдения) уровень miR-126 был положительно связан с риском инфаркта миокарда (ОР 2,69), а уровни miR-223 и miR-197 обратно связаны с ним (ОР 0,47 и 0,56 соответственно) [17]. У пациентов с сочетанием СД2 и ИБС уровень сывороточной miR-409-3p коррелировал с тяжестью коронарного атеросклероза по шкале Gensini и с развитием серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [18].

Длина теломер. Укорочение лейкоцитарных теломер отражает биологическое старение, окислительный стресс и хроническое воспаление. По данным метаанализа, у лиц с наиболее короткими теломерами риск ИБС был в 1,54 раза выше, чем у лиц с наиболее длинными теломерами [19]. Однако у пациентов с СД2 прогностическое значение этого маркера оказалось ограниченным: в исследовании Fremantle Diabetes Study исходная длина теломер после поправки на возраст и пол не была связана с осложнениями, а связь с сердечно-сосудистой смертностью была слабой (ОР 0,86 для длины теломер через 4 года), что позволило авторам поставить под сомнение клиническую пользу этого маркера [20].

Таблица 1.

Основные молекулярно-генетические маркеры риска ИБС у пациентов с СД2

Маркер	Основной результат	Клиническое значение
Полигенная шкала риска ИБС	ОР 1,27 на 1 SD для коронарных событий в ACCORD, NRI 0,16 [7]	Уточнение риска в дополнение к клиническим факторам
GLUL rs10911021 (1q25)	Связь с ИБС только при СД2; ОР 1,32 для общей смертности на аллель [8,9]	Диабет-специфичный маркер риска
Локус 9p21	Эффект усиливается при HbA1c ≥ 7% [11]	Обоснование строгого гликемического контроля
Локусы 10q26 и 5q13	ОР 0,24 или 3,08 для смерти при интенсивной терапии в зависимости от генотипа [12]	Фармакогенетика целевых значений гликемии
Генотип гаптоглобина 2-2	ОР 7,90 для ИБС при HbA1c ≥ 6,5% [14]	Возможный ответ на антиоксидантную терапию [15]
МикроРНК (miR-126, miR-223, miR-197, miR-409-3p)	Связь с инфарктом миокарда и неблагоприятными событиями [17,18]	Перспективные циркулирующие биомаркеры
Длина лейкоцитарных теломер	ОР 1,54 для ИБС в общей популяции; слабая связь при СД2 [19,20]	Ограниченная прогностическая ценность

Обсуждение.

Проведённый анализ показывает, что молекулярно-генетические маркеры могут уточнять прогноз ИБС у пациентов с СД2, однако их значение неодинаково. Наиболее изученными являются полигенные шкалы риска, которые воспроизводимо ассоциируются с коронарными событиями у пациентов с диабетом и улучшают реклассификацию риска [6,7]. Их преимуществом является то, что генотип не меняется в течение жизни и может быть определён однократно. Вместе с тем прирост дискриминационной способности клинических моделей остаётся умеренным, а точность шкал снижается в популяциях, недостаточно представленных в исходных генетических исследованиях [6].

Особое значение имеют маркеры, действие которых проявляется именно в условиях диабета. Вариант rs10911021 гена GLUL ассоциирован с ИБС и смертностью только у пациентов с СД2 [8-10], а эффект локуса 9p21 усиливается при неудовлетворительном гликемическом контроле [11]. Аналогично генотип гаптоглобина 2-2 становится значимым фактором риска при повышенном уровне HbA1c [14]. Эти данные отражают взаимодействие «ген – среда», при котором гипергликемия выступает модификатором генетической предрасположенности.

Наиболее практически значимым направлением представляется фармакогенетика. Данные исследования ACCORD показывают, что одна и та же стратегия интенсивного гликемического контроля может быть полезной для одних пациентов и опасной для других в зависимости от генотипа [12]. Для пациентов с генотипом гаптоглобина 2-2 обсуждается возможность антиоксидантной терапии [15]. Тем не менее эти результаты требуют подтверждения в проспективных РКИ с предварительной стратификацией по генотипу.

Циркулирующие микроРНК и длина теломер отражают не только наследственную предрасположенность, но и текущее состояние сосудистой стенки и биологическое старение. Данные о микроРНК перспективны [17,18], однако результаты разных исследований различаются из-за отличий в методах выделения и нормализации, а большинство работ выполнено на небольших выборках. Прогностическая ценность длины теломер у пациентов с СД2 оказалась ограниченной [20]. Важным ограничением всей доказательной базы является недостаток данных по популяциям Центральной Азии, что обосновывает необходимость собственных исследований в Узбекистане.

Заключение.

Молекулярно-генетические маркеры являются перспективным инструментом уточнения прогноза ИБС у пациентов с коморбидным СД2. Полигенные шкалы риска воспроизводимо ассоциируются с коронарными событиями и улучшают реклассификацию риска в дополнение к клиническим факторам. Вариант rs10911021 гена GLUL, локус 9p21 и генотип гаптоглобина 2-2 представляют собой маркеры, прогностическое значение которых проявляется или усиливается именно в условиях диабета и гипергликемии. Генетические варианты локусов 10q26 и 5q13 могут определять пользу или вред интенсивного гликемического контроля. Циркулирующие микроРНК рассматриваются как перспективные биомаркеры, тогда как прогностическая ценность длины теломер при СД2 ограничена.

Для внедрения этих маркеров в клиническую практику необходимы крупные проспективные исследования с оценкой твёрдых конечных точек, в том числе в популяции Узбекистана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375(9733):2215-2222. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60484-9.

2. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023;44(39): 4043-4140. DOI:10.1093/eurheartj/ehad192.

3. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024;45(36):3415-3537. DOI:10.1093/eurheartj/ehae177.

4. Lee H, Fernandes M, Lee J, Merino J, Kwak SH. Exploring the shared genetic landscape of diabetes and cardiovascular disease: findings and future implications. Diabetologia. 2025;68(6):1087-1100. DOI:10.1007/s00125-025-06403-9.

5. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. Nat Genet. 2018;50(9):1219-1224. DOI:10.1038/s41588-018-0183-z.

6. Patel AP, Wang M, Ruan Y, Koyama S, Clarke SL, et al. A multi-ancestry polygenic risk score improves risk prediction for coronary artery disease. Nat Med. 2023;29(7):1793-1803. DOI:10.1038/s41591-023-02429-x.

7. Morieri ML, Gao H, Pigeyre M, et al. Genetic tools for coronary risk assessment in type 2 diabetes: a cohort study from the ACCORD clinical trial. Diabetes Care. 2018;41(11):2404-2413. DOI:10.2337/dc18-0709.

8. Qi L, Qi Q, Prudente S, et al. Association between a genetic variant related to glutamic acid metabolism and coronary heart disease in individuals with type 2 diabetes. JAMA. 2013;310(8):821-828. DOI:10.1001/jama.2013.276305.

9. Prudente S, Shah H, Bailetti D, et al. Genetic variant at the GLUL locus predicts all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. Diabetes. 2015; 64(7):2658-2663. DOI:10.2337/db14-1653.

10. Look AHEAD Research Group. Prospective association of GLUL rs10911021 with cardiovascular morbidity and mortality among individuals with type 2 diabetes: the Look AHEAD study. Diabetes. 2016;65(1):297-302. DOI:10.2337/db15-0890.

11. Doria A, Wojcik J, Xu R, et al. Interaction between poor glycemic control and 9p21 locus on risk of coronary artery disease in type 2 diabetes. JAMA. 2008;300(20):2389-2397. DOI:10.1001/jama.2008.649.

12. Shah HS, Gao H, Morieri ML, et al. Genetic predictors of cardiovascular mortality during intensive glycemic control in type 2 diabetes: findings from the ACCORD clinical trial. Diabetes Care. 2016;39(11):1915-1924. DOI:10.2337/dc16-0285.

13. Levy AP, Hochberg I, Jablonski K, et al. Haptoglobin phenotype is an independent risk factor for cardiovascular disease in individuals with diabetes: the Strong Heart Study. J Am Coll Cardiol. 2002;40 (11):1984-1990. DOI:10.1016/S0735-1097(02)02534-2.

14. Cahill LE, Levy AP, Chiuve SE, Jensen MK, Wang H, Shara NM, et al. Haptoglobin genotype is a consistent marker of coronary heart disease risk among individuals with elevated glycosylated hemoglobin. J Am Coll Cardiol. 2013;61(7):728-737. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.063.

15. Asleh R, Briasoulis A, Berinstein EM, et al. Meta-analysis of the association of the haptoglobin genotype with cardiovascular outcomes and the pharmacogenomic interactions with vitamin E supplementation. Pharmgenomics Pers Med. 2018; 11: 71-82. DOI:10.2147/PGPM.S159454.

16. Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, Willeit P, Mayr U, Prokopi M, et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. Circ Res. 2010;107(6): 810-817. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.110.226357.

17. Zampetaki A, Willeit P, Tilling L, Drozdov I, Prokopi M, Renard JM, et al. Prospective study on circulating microRNAs and risk of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2012;60(4):290-299. DOI:10.1016/j.jacc.2012.03.056.

18. Cao L, Pan X, Li Y, Jia W, Huang J, Liu J. Predictive value of circulating miR-409-3p for major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2024;71(9):372-379. DOI: 10.1016/j.endien.2024.11.002.

19. Haycock PC, Heydon EE, Kaptoge S, Butterworth AS, Thompson A, Willeit P. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2014;349: g4227. DOI:10.1136/bmj.g4227.

20. Yang CH, Huang MLH, Davis WA, Jenkins AJ, Davis TME. Determinants of temporal change in telomere length and its associations with chronic complications and mortality in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study Phase II. Cardiovasc Diabetol. 2025; 24:267. DOI:10.1186/s12933-025-02832-3.