

## ОГЛЯДИ

### ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА, КОДУЮЧОГО АДІПОНЕКТИН (+276 G > T ADIPOQ), ТА ЕКСПРЕСІЯ ІНСУЛІНРЕЗИСТЕНТНОГО СТАНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ (огляд літератури та власні дані)

Караченцев Ю. І.<sup>1</sup>, Горшунська М. Ю.<sup>1</sup>, Атраментова Л. О., Кравчун Н. О., Хижняк О. О.,  
Тижненко Т. В., Гринченко Т. С., Гладких О. І., Лещенко Ж. А., Опалейко Ю. А.,  
Почерняєв А. К., Романова І. П., Полторак В. В.

ДУ «Інституту проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України», м. Харків;  
<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти

Адипонектин, відомий також як ACRP30, GBP28 та AdipoQ, є гормоном, який секретується виключно адипоцитами [1–4]. Останні декілька років він привертає особливу увагу в зв'язку з потенційною роллю в генезі діабету [5]. Доведені антизапальні, інсулінсенсibiliзуючі властивості цього гормону [6–8], його здатність модулювати глюкозний гомеостаз [9–11] та метаболізм ліпопротеїнів, особливо високої щільності [12].

Багатьма проспективними дослідженнями встановлено, що високі рівні циркулюючого адипонектину пов'язані з більш низькою частотою діабету [5]. Навпаки, низькі рівні адипонектину, незалежно від етнічності, асоційовані з інсулінорезистентними станами, такими як метаболічний синдром (абдомінальне ожиріння), цукровий діабет (ЦД) 2 типу, кардіоваскулярна хвороба [6, 7 13–19], активація васкулярного запалення [20].

Більш того, доведено, що гіпоадипонектинемія міцно асоційована з клінічними фенотипами метаболічного синдрому [21, 22], а її виразність корелює зі ступенем резистентності до інсуліну [13, 23].

З іншого боку, повідомлено про зменшення ризику подій ішемічної хвороби серця (ІХС) протягом 5-річного спостереження

у хворих на ЦД 2 типу чоловіків з високими рівнями адипонектину у вихідний період незалежно від інших верифікованих натеperчинників ризику, пов'язаних зі стилем життя [24].

Адипонектин кодується геном *APM1* (*ADIPOQ*, *ACDC*), локалізованим на довгому плечі 3 хромосоми в локусі 3q27 [25, 26], який охоплює 16 кб і вміщує три екзони та два інтрони. За результатами широкого сканування геному локус 3q27 ідентифіковано як локус чутливості до діабету [27, 28], пов'язаний із ЦД 2 типу та метаболічним синдромом в японській [28], американській [29], французькій (європеїди) [27] та італійській [30] популяціях.

Одиничні нуклеотидні поліморфізми (single nucleotide polymorphisms — SNPs) гена адипонектину, а саме мутації в екзоні 2 (+45T > G), в інtronі 2 (+276G > T), а також в промоторі, в інtronі 1, в екзоні 3 та на 3' кінці гена, асоційовані з гіпоадипонектинемією, інсулінорезистентністю та підвищеним ризиком ЦД 2 типу [27, 30–40]. Вищенаведене сформувало думку щодо гена адипонектину як найбільш перспективного кандидатного гена для інсулінорезистентних станів (перш за все метаболічного синдрому та ЦД 2 типу).

Слід зазначити, що натеper доведена

наявність більш ніж 53 мутацій ( $SNP_S$ ) *ADIPOQ* та охарактеризована їх функціональна дія щодо концентрації адипонектину в циркуляції (сильна асоціація верифікована для 11 із 15 tag SNP при дослідженні 1727 здорових осіб) [41]. Отримано результати, які вказують на те, що адипонектин може відігравати стержневу роль в регуляції чутливості до інсуліну, обміні глюкози та ліпідів, і що зменшення рівнів адипонектину в циркуляції, спричинене генетичними чинниками та довкіллям, може призводити до розвитку інсулінорезистентності та метаболічного синдрому [42]. Разом з тим, слід зазначити деякі розбіжності у визначенні функціональної ролі окремих  $SNP_S$  гена адипонектину. Так, відповідно результатам M. Stumvoll та співавт. (2002), один  $SNP$ , а саме,  $+45T > G$ , був асоційований в німецькій популяції із ожирінням, зумовленим порушенням чутливості до інсуліну за відсутності сімейної обтяженості за ЦД 2 типу. В дослідженні італійської популяції С. Menzaghi та співавт. (2002) гаплотип гена адипонектину, а саме, комбінація двох  $SNP_S + 45T > G$  (rs 2241766) в екзоні 2 та  $+276G > T$  (rs 1501299) в інtronі 2 була асоційована із декількома проявами інсулінорезистентності за включенням низьких рівнів адипонектину в сироватці осіб без діабету. Більш того, F. Vasseur та співавт. (2002) повідомили про асоціацію доповнюючого гаплотипу гена адипонектину ( $SNP_S - 11391$  та  $- 11377$ , локалізованих в  $5'$  — послідовностях) з рівнями адипонектину в плазмі та ЦД 2 типу, однак за відсутності асоціації з індексами інсулінорезистентності в популяції французьких європеїдів, більшість із яких належала до сімей із високою обтяженістю за ЦД 2 типу та/або ожирінням. При цьому асоціація між плазмовими рівнями адипонектину та  $SNP + 45$  і  $+ 276$  була дуже слабкою і практично зникла при аналізі осіб із  $CC$  генотипом  $SNP - 11377$  в промоторній зоні, що засвідчує, в кращому випадку, їх пограничний функціональний ефект порівняно до промоторного  $SNP$ . Причина такого часткового розходження результатів невідома, але суттєвим видається гетерогенність генетичного підґрунтя в досліджених популяціях різних за етнічністю. Слушно

також зауважити, що у всебічному огляді С. Menzaghi (2007) [43] показано, що декілька *ADIPOQ*  $SNP_S$  були асоційовані із рівнями адипонектину та інсулінорезистентністю, але жодний з них не був постійно асоційованим із діабетом або з ожирінням, визначеним за індексом маси тіла (ІМТ). В зв'язку з цим підкреслюється необхідність розширеного пошуку генетичних варіацій в самому *ADIPOQ* гені та в генах, розташованих біля нього. Окрім того, автори наголошують на ймовірності того, що деякі *ADIPOQ*  $SNP_S$  асоційовані із рівнями адипонектину, в той час як інші — з інсулінорезистентністю та метаболічними характеристиками, детермінованими діабетом.

Нами здійснено дослідження, метою якого була скерована на пріоритетне визначення в українського загалу хворих на ЦД 2 типу функціональної ролі одиничного поліморфізму в локусі  $+276G > T$  адипонектину стосовно детермінуючих ланок інсулінорезистентного фенотипу. В попередніх публікаціях нами подавалася характеристика однонуклеотидного поліморфізму  $+276G > T$  гена адипонектину у діабетичного загалу та контрольної популяції, результати яких засвідчують зниження частоти гетерозигот за наявності ЦД 2 типу.

Загальне клінічне обстеження в нашому дослідженні пройшов 461 хворий на ЦД 2 типу віком від 28 до 80 років (209 чоловіків, середній вік  $54,79 \pm 0,68$  років; 252 жінки, середній вік  $58,0 \pm 0,56$  років), із них 71 хворий з нормальною масою тіла та 211 із ожирінням центрального типу, у яких ІМТ був не нижчим за  $30 \text{ кг/м}^2$ . Рівень інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою наборів DRG insulin ELISA kit, (Німеччина). Інсулінорезистентність верифікували за метаболічними показниками, а також за підвищенням індексу HOMA-IP (Homeostasis Model Assessment) [44], який ґрунтується на одночасному визначенні індивідуальних рівнів інсуліну і глюкози в сироватці крові натщесерце. Чутливість до інсуліну оцінювали за QUICKI [45]. Рівень адипонектину в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою наборів Human Adiponectin ELISA kit (Biovendor, Чехія).

Також нами була зібрана інформація про 110 (78 чоловіків, 32 жінки) практично здорових мешканців м. Харкова та області, віком від 20 до 60 років (середній вік чоловіків на момент обстеження  $32,83 \pm 1,12$  років, жінок —  $36,34 \pm 2,45$  років). З вибірки виключено осіб з ознаками ішемічної хвороби серця (ІХС), ЦД і артеріальної гіпертензії. Зразки крові здорових донорів були отримані на базі Харківської обласної станції переливання крові. Відповідно до вимог біоетики була отримана добровільна згода мешканців м. Харкова на участь у дослідженні і проведено відповідне анкетування.

ДНК виділена з лейкоцитів за допомогою іонообмінної смоли ChelexR100. Метод ґрунтується на зв'язуванні продуктів клітинного лізису та інгібіторів полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), таких як іони магнію, спеціальним хелатуючим реагентом [46]. Аналіз поліморфних маркерів проводили методом ПЛР і ПДРФ (поліморфізм довжин рестриктних фрагментів) з використанням відповідних праймерів. Для визначення поліморфізму гена адипонектину у здорових мешканців м. Харкова та хворих на ЦД 2 типу були використані прямий АРМ276F *ggcctctttcatcacagacc* і зворотний АРМ276R *agatgcagcaagccaaagt* праймери та ендонуклеаза *BsmI* (*BsaMI*, *Mva1269I*) [47].

Визначали однонуклеотидну заміну, локалізовану в 2 інтроні гена адипонектину (*SNP +276G > T* (регіон *IVS2+62G > T*). Одна смуга розміром 196 пар нуклеотидів — контроль рестрикції. У досліджуваних пробах можуть бути: одна смуга розміром 196 пар нуклеотидів — гомозиготний генотип *GG*, дві 134 і 62 пари нуклеотидів — гомозиготний генотип *TT*, або три 196, 134 і 62 пари нуклеотидів — гетерозиготний генотип *GT*.

Результати виконаного нами генотипування, представлені в табл. 1, свідчать, що група хворих на ЦД 2 типу ( $n = 213$ ) і контрольна ( $n = 110$ ) за частотами алелей вивченого поліморфізму значущо не розрізняються. Даний факт ми не розглядаємо як доказ нейтральності цього поліморфізму, оскільки в «чистому вигляді» (однині) алелі існують лише в гаметах, а формування фенотипу

(хворий або здоровий) відбувається під контролем пари алелей при розвитку зиготи.

В ряді досліджень зв'язку ЦД 2 типу та поліморфізмів (*SNP*) гена адипонектину отримані суперечливі результати. Разом з тим, в дослідженні М. Szora [50] за верифікації поліморфізмів гена адипонектину ( $-11,391 G > A$ ,  $+45T > G$  та  $+276G > T$ ) у польських європеїдів, хворих на ЦД 2 типу ( $n = 495$ ), значуща різниця ( $p = 0,0247$  при співставленні до контрольних осіб) в розподілі генотипів доведена тільки для  $+276G > T$ , а саме, 71,31 vs 62,99 %, 24,46 vs 34,48 % та 2,22 vs 2,53 %, відповідно для *GG*, *GT* та *TT*, тобто збільшення відсотку гомозигот *GG* та зменшення *TT* при зменшенні гетерозигот *GT*. Особливу увагу привертає співпадаюче за спрямованістю з нашими результатами зменшення гетерозигот у хворих на діабет навіть за наявності розбіжностей в частоті мінорного алелю для  $+276G > T$ , а саме, 15,5 % у хворих на ЦД 2 типу vs 19,8 % у контрольних осіб в польському дослідженні; 50,70 % у хворих на ЦД 2 типу vs 75,45 % у контрольних осіб, відповідно, в нашому [48] (див. табл. 1). Нестача гетерозигот серед хворих підсилює упевненість в селективній значущості вивченого поліморфізму. Виявилось, що питома вага гомозиготних генотипів в групі хворих на ЦД 2 типу вища, ніж в групі здорових людей: більш ніж чотирикратне перевищення частки гомозигот *GG*, більш ніж півтораразове — частки гомозигот *TT*. Відповідно, у хворих питома вага гетерозигот *GT* приблизно у півтора рази нижча, ніж в контролі. Це дало підставу припустити, що гомозиготність за поліморфізмом  $+276G > T$  є чинником підвищеного, а гетерозиготність — зниженого ризику стосовно ЦД 2 типу. Таким чином, як серед хворих на ЦД 2 типу, так і у практично здорових осіб виявлена перевага гетерозигот над гомозиготами за поліморфізмом  $+276G > T$  гена адипонектину *ADIPOQ*. Це може бути пов'язано зі зсувом вибірки, або з можливим відбором на користь гетерозигот, що, вірогідно, є наслідком міжпопуляційних міграцій, або відбору на користь гетерозигот (проти гомозигот), що відбувається в пренатальний період онтогенезу.

Розподіл генотипів  $+276 G > T$  гена *ADIPOQ* у хворих на цукровий діабет 2 типу і здорових людей

Група	n	GG		GT		TT		Частоти алелей	Статистики
		n	%	n	%	n	%		
Контроль	110	8	7,27	83	75,45	19	17,27	$p_G = 0,45;$ $p_T = 0,55$ $p_G = 0,44;$ $p_T = 0,56$	$\chi^2 = 0,40;$ $df = 1;$ $\chi^2_{st} = 3,8;$ $p > 0,05$
Хворі на ЦД 2 типу	213	39	18,30	108	50,70	66	30,98		

П р и м і т к а. n — кількість обстежених;  $p_T$  і  $p_G$  — частоти алелей T і G;  $\chi^2$  і  $\chi^2_{st}$  — фактичне і порогове значення критерію; df — число ступенів свободи; p — рівень значущості.

Біохімічні та гормональні показники у хворих на ЦД 2 типу, котрі були досліджені із стратифікацією відносно генотипів за поліморфізмом  $+276 G > T$  гена *ADIPOQ*, подані в таблиці 2.

Загал досліджених нами хворих на ЦД 2 типу характеризувався надлишковою масою тіла або ожирінням (переважно), інсулінорезистентністю (за показниками НОМА-IR, підвищеним вмістом вільних жирних кислот, гіпертригліцеридемією), недостатністю глікемічного контролю (суб- або декомпенсація), дисліпідемією, гіпоадипонектинемією за показником загального адипонектину (табл. 3). Зокрема, порівняно до контрольних практично здорових осіб подібного віку, підвищення індексу НОМА-IP та зниження рівня загального адипонектину у обстеженого діабетичного загалу склали, відповідно,  $9,84 \pm 1,02$  vs  $1,77 \pm 0,41$  ( $p < 0,001$ ) та  $3,42 \pm 0,22$  мкг/мл vs  $15,06 \pm 1,55$  мкг/мл ( $p < 0,01$ ) [18].

У гетерозигот (GT) по одноклеотидному поліморфізму  $+276 G > T$  гена адипонектину, хворих на ЦД 2 типу, за відсутності значущих відмін з гомозиготами (GG та TT) щодо статі, тривалості діабету, довгострокового глікемічного контролю, виразності дисліпідемії, антропометричних показників інсулінорезистентності (індекс ОТ/ОС, ІМТ) та її гормональних складових (гіперінсулінемія, гіпоадипонектинемія) визначено достеменно зниження рівня вільних жирних кислот (ВЖК) (табл. 3). Цей показник привертає особливу увагу, оскільки відомо, що ВЖК знижують чутливість до інсуліну на

рецепторному та пострецепторному рівнях, виявляють токсичну дію щодо  $\beta$ -клітин підшлункової залози, а їх посилене надходження в гепатоцити супроводжується інтенсифікацією синтезу та вивільнення глюкози, розвитком гіперглікемії. При ожирінні адипоцити (особливо у вісцеральній жировій тканині) не тільки втрачають здатність до швидкого поглинання ВЖК з крові, але й навпаки, вивільняють їх у кровообіг з подальшим накопиченням у печінці та розвитком печінкової інсулінорезистентності (IP). Підвищення концентрації ВЖК у крові пов'язано з розвитком IP та атеротромботичних станів [49].

Зважаючи на співставний ступінь недостатності довгострокового глікемічного контролю та порушення структури ліпідного профілю, а також суттєве підвищення рівнів ВЖК в циркуляції (контроль —  $0,60 \pm 0,03$  ммоль/л) вищенаведених груп хворих, за цих умов логічною є думка про детермінуючий внесок глюко- та ліпо-токсичності у формування гіпоадипонектинемії, що, однак, не виключає модулюючий вплив одиничного нуклеотидного поліморфізму  $+276 G > T$  гена *ADIPOQ* на біологічні ефекти гормону. У пацієнтів з абдомінальним ожирінням, носіїв GG генотипу, рівень інсуліну в плазмі і індекс інсулінорезистентності вищі, ніж у носіїв TT генотипу ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Патогенетичне значення ВЖК у розвитку інсулінорезистентності особливо велике у зв'язку з тим, що вони відіграють об'єднувальну роль між запаленням низької

Клінічні та лабораторні характеристики обстежених хворих на ЦД 2 типу — носіїв різних генотипів за поліморфізмом  $+276 G > T$  гена *ADIPOQ*

Показник	Генотип		
	<i>TT</i>	<i>GG</i>	<i>GT</i>
Тривалість діабету, р.	9,72 ± 0,94	8,05 ± 1,43	8,39 ± 0,68
Вік на час обстеження, р.	58,22 ± 1,29	56,24 ± 1,51	57,54 ± 1,01
Вік на початку захворювання, р.	48,58 ± 1,48	48,38 ± 1,76	49,94 ± 1,03
Систолічний тиск, ммHg	144,23 ± 6,16	144,42 ± 4,64	145,35 ± 2,79
Діастолічний тиск, ммHg	83,86 ± 2,32	86,04 ± 2,59	84,88 ± 1,50
Загальний холестерол, ммоль/л	6,33 ± 0,21	6,13 ± 0,23	6,39 ± 0,16
Холестерол ЛПВЩ, ммоль/л	1,19 ± 0,10 <sup>1)</sup>	1,97 ± 0,55	1,78 ± 0,37
Холестерол ЛПНЩ, ммоль/л	3,24 ± 0,32	3,39 ± 0,39	3,91 ± 0,19
Тригліцериди, ммоль/л	3,17 ± 0,50	3,19 ± 0,45	2,66 ± 0,23
К-г атерогенності	3,74 ± 1,15	3,41 ± 0,34 <sup>3)</sup>	4,78 ± 0,68
β-ліпопротеїди, од.	83,14 ± 4,61	84,41 ± 6,00 <sup>2)</sup>	107,49 ± 13,70
АсАТ, од.	0,56 ± 0,04	0,63 ± 0,06	0,61 ± 0,04
АлАТ, од.	0,82 ± 0,08	1,06 ± 0,14	0,97 ± 0,08
Рекальцифікація плазми, сек	27,42 ± 0,48	26,80 ± 0,57	26,45 ± 0,47
Протромбіновий індекс, %	95,80 ± 0,60	92,02 ± 2,01 <sup>4)</sup>	98,55 ± 1,70
Фібриноген, г/л	2,77 ± 0,10	2,79 ± 0,07	2,79 ± 0,15
Фібрин, мг	12,47 ± 0,44	12,59 ± 0,33	12,39 ± 0,50
Фібринолітична активність, хв	269,42 ± 5,32	273,39 ± 8,04	268,07 ± 5,03
Нв, г/л	143,76 ± 2,00	144,15 ± 1,98	147,38 ± 1,13
Кольоровий показник	0,93 ± 0,01	0,92 ± 0,01	0,93 ± 0,00
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	6,53 ± 0,25	5,82 ± 0,26	6,06 ± 0,15
Еозинофіли, %	1,93 ± 0,20	1,48 ± 0,12 <sup>1)</sup>	1,82 ± 0,15
ШОЕ, мм/год	10,68 ± 0,92	10,61 ± 1,30	9,54 ± 0,83
Сечовина крові, ммоль/л	6,09 ± 0,20	5,87 ± 0,32	7,13 ± 0,92
Сечовина сечі, ммоль/добу	407,76 ± 10,09	389,39 ± 16,88	394,17 ± 9,93
Креатинін крові, ммоль/л	111,46 ± 14,13	100,90 ± 2,22	99,00 ± 2,33
Креатинін сечі, ммоль/добу	9,94 ± 0,67	10,21 ± 0,77	9,35 ± 0,57
Клубочкова фільтрація, мл/хв	91,05 ± 5,35	95,83 ± 9,18	88,14 ± 4,46
Канальцева реабсорбція, %	98,25 ± 0,12	98,11 ± 0,22	98,20 ± 0,09

Примітка. 1) —  $p < 0,05$ ; 2) —  $p < 0,02$ ; 3) —  $p < 0,001$ ; 4) —  $p < 0,02$  — значущість відмінностей *GG* vs *GT*; 1' —  $p < 0,01$  значущість відмінностей *TT* vs *GT*.

градації, ожирінням і зниженням чутливості до інсуліну, а контроль рівня ВЖК в крові різко послаблює залежність між ними. На сьогодні встановлено, що надлишок жирних кислот у циркуляторному руслі сприяє розвитку оксидативного стресу, прозапальних змін та порушенню функцій ендотелію [49].

Доцільно також наголосити на значущо більш високий показник ІМТ у гомозигот *GG* порівняно з гомозиготами *TT* та гетерозиготами *GT* ( $p < 0,05$ ).

Цікаво, що при подальшому кількісному аналізі результатів польського дослідження доведено, що *T* алель був асоційований

Характеристика гормональних та метаболічних індексів інсулінорезистентності, чутливості до інсуліну (QUICKI) та функції панкреатичних  $\beta$ -клітин у хворих на ЦД 2 типу, стратифікованих за генотипом ( $SNP +276 T > G$  гена *ADIPOQ*)

Показник	Генотип		
	<i>TT</i>	<i>GG</i>	<i>GT</i>
Інсулін натще, пмоль/л	110,00 ± 11,42 <sup>1</sup> n = 36	167,07 ± 26,00 n = 25	122,91 ± 11,44 n = 63
НОМА-IP	7,16 ± 0,78 n = 36	10,09 ± 2,09 n = 24	8,42 ± 0,84 n = 62
QUICKI	0,48 ± 0,01 n = 36	0,48 ± 0,02 n = 24	0,47 ± 0,01 n = 62
НОМА- $\beta$ -функція	117,38 ± 45,50 n = 36	157,71 ± 28,83 <sup>2</sup> n = 24	91,78 ± 17,82 n = 62
Маса тіла, кг	84,08 ± 1,77 <sup>3</sup> n = 60	94,36 ± 3,66 <sup>4</sup> n = 42	86,90 ± 1,86 n = 91
Зріст, см	165,33 ± 1,04 n = 60	167,00 ± 1,00 n = 42	167,15 ± 1,02 n = 92
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,38 ± 0,62 <sup>5</sup> n = 60	33,08 ± 1,03 <sup>6</sup> n = 42	30,66 ± 0,55 n = 89
ОТ/ОС	0,97 ± 0,02 n = 37	0,96 ± 0,02 n = 20	0,98 ± 0,02 n = 45
Глікемія натще, ммоль/л	9,44 ± 0,43 n = 55	8,51 ± 0,50 <sup>7</sup> n = 41	9,79 ± 0,34 n = 90
HbA <sub>1c</sub> , %	7,56 ± 0,24 n = 57	7,46 ± 0,28 n = 42	7,71 ± 0,18 n = 90
ВЖК, мк-екв/мл	1,61 ± 0,12 <sup>8</sup> n = 62	1,72 ± 0,11 <sup>9</sup> n = 43	1,27 ± 0,05 n = 40
Адипонектин, мкг/мл	3,60 ± 0,38 <sup>10</sup> n = 39	4,36 ± 0,49 <sup>11</sup> n = 26	5,51 ± 0,31 n = 62

Примітка. 1 – *TT* vs *GG*,  $p < 0,05$ ; 2 – *GG* vs *GT*,  $p < 0,05$ ; 3 – *TT* vs *GG*,  $p < 0,01$ ; 4 – *GG* vs *GT*,  $p < 0,1$ ; 5 – *TT* vs *GG*,  $p < 0,02$ ; 6 – *GG* vs *GT*,  $p < 0,05$ ; 7 – *GG* vs *GT*,  $p < 0,05$ ; 8 – *TT* vs *GT*,  $p < 0,01$ ; 9 – *GG* vs *GT*,  $p < 0,0001$ ; 10 – *TT* vs *GT*,  $p < 0,0001$ ; 11 – *GG* vs *GT*,  $p < 0,05$ .

( $p < 0,05$ ) із меншою резистентністю до інсуліну (НОМА-IP, інсулін натще) у контрольних осіб, а при проведенні множинного регресійного аналізу  $-11,391G > A$  та  $+276G > T$  були незалежно асоційовані із ЦД 2 типу, що обґрунтовує висновок авторів про асоціацію поліморфізмів гена адипонектину з ЦД 2 типу та кількісними характеристиками предіабету у польських європеїдів [50]. У вищезначеного загалу *T* алель  $+276G > T$  виказував протективну дію, а саме, був асоційований з меншою інсулінорезистентністю виключно за відсут-

ності маніфестного ЦД 2 типу [50]. Навпаки, в італійській популяції за виключенням хворих на ЦД 2 типу, з есенціальною гіпертонією та метаболічним синдромом у носіїв  $+276G > T$  *SNP*, тобто гомозигот *TT*, спостерігалось значуще підвищення інсулінорезистентності, визначеної за НОМА-аналізом, але тільки у осіб за відсутності надлишкового відкладення жиру ( $ІМТ < 26,2$ ) [51]. Останнє, на думку авторів, свідчить, що за наявності ожиріння ефект варіантів гену занадто малий, щоби бути визначеним. Більш того, серед осіб ( $n = 67$ ) з  $ІМТ < 26,2$  досте-

Характеристика параметрів інсулінорезистентності, чутливості до інсуліну та функції панкреатичних  $\beta$ -клітин у хворих на ЦД 2 типу, стратифікованих за ступенем відкладення жиру і генотипом (*SNP +276 T > G* гена *ADIPOQ*)

Індекс маси тіла	Генотип	Інсулін, пмоль/л	НОМА-ІР	QUICKI	НОМА- $\beta$ -функція
24–26	<i>TT</i>	74,93 $\pm$ 12,60 <sup>I</sup> n = 9	4,38 $\pm$ 0,57 <sup>I,IV</sup> n = 9	0,52 $\pm$ 0,02 <sup>2,VII</sup> n = 9	66,63 $\pm$ 29,57 n = 9
	<i>GT</i>	78,97 $\pm$ 11,42 <sup>II</sup> n = 15	5,52 $\pm$ 0,90 <sup>V</sup> n = 15	0,51 $\pm$ 0,02 <sup>3,VIII</sup> n = 15	48,98 $\pm$ 8,51 <sup>IX</sup> n = 15
	<i>GG</i>	101,28 $\pm$ 19,93 <sup>III</sup> n = 6	6,28 $\pm$ 0,83 <sup>VI</sup> n = 6	0,47 $\pm$ 0,01 n = 6	67,29 $\pm$ 21,07 <sup>X</sup> n = 6
27–29	<i>TT</i>	105,87 $\pm$ 25,93 n = 12	6,18 $\pm$ 1,57 n = 12	0,50 $\pm$ 0,02 <sup>4</sup> n = 12	200,86 $\pm$ 133,86 n = 12
	<i>GT</i>	133,14 $\pm$ 32,08 n = 7	9,83 $\pm$ 3,13 n = 7	0,46 $\pm$ 0,03 n = 7	74,50 $\pm$ 16,02 n = 7
	<i>GG</i>	140,17 $\pm$ 18,56 n = 6	9,31 $\pm$ 1,66 n = 6	0,44 $\pm$ 0,02 n = 6	85,03 $\pm$ 17,33 n = 6
$\geq 30$	<i>TT</i>	143,06 $\pm$ 23,29 <sup>*</sup> n = 27	8,81 $\pm$ 1,07 <sup>*</sup> n = 27	0,46 $\pm$ 0,01 <sup>*</sup> n = 27	102,29 $\pm$ 26,77 <sup>5</sup> n = 27
	<i>GT</i>	140,99 $\pm$ 13,07 <sup>*</sup> n = 51	9,14 $\pm$ 0,84 <sup>*</sup> n = 51	0,45 $\pm$ 0,01 <sup>*</sup> n = 51	105,46 $\pm$ 20,56 <sup>6</sup> n = 51
	<i>GG</i>	164,24 $\pm$ 24,38 <sup>*</sup> n = 26	9,86 $\pm$ 1,89 n = 26	0,47 $\pm$ 0,01 n = 26	166,45 $\pm$ 28,09 n = 26

Примітка. \* – статистично значущі відмінності від груп з нормальною масою тіла ( $p < 0,05$ ); 1–*TT* vs *GG*,  $p < 0,05$ ; 2–*TT* vs *GG*,  $p < 0,02$ ; 3–*GG* vs *GT*,  $p < 0,1$ ; 4–*TT* vs *GG*,  $p < 0,05$ ; 5–*TT* vs *GG*,  $p < 0,1$ ; 6–*GT* vs *GG*,  $p < 0,1$ ; 1–*TT*(24–26) vs *TT* ( $\geq 30$ ),  $p < 0,01$ ; 11–*GT*(24–26) vs *GT* ( $\geq 30$ ),  $p < 0,0001$ ; 111–*GG*(24–26) vs *GG* ( $\geq 30$ ),  $p < 0,05$ ; 1111–*TT*(24–26) vs *TT*(27–29),  $p < 0,0001$ ; 11111–*GT*(24–26) vs *GT* ( $\geq 30$ ),  $p < 0,002$ ; 111111–*GG*(24–26) vs *GG* ( $\geq 30$ ),  $p < 0,1$ ; 1111111–*TT*(24–26) vs *TT* ( $\geq 30$ ),  $p < 0,01$ ; 11111111–*GT*(24–26) vs *GT* ( $\geq 30$ ),  $p < 0,01$ ; 111111111–*GT*(24–26) vs *GT* ( $\geq 30$ ),  $p < 0,02$ ; 1111111111–*GG*(24–26) vs *GG* ( $\geq 30$ ),  $p < 0,01$ .

менше ( $p < 0,05$ ) зниження рівнів загального адипонектину в циркуляції було верифіковано у носіїв *+276G > T SNP* порівняно до носіїв. На підґрунті отриманих результатів E. Filippi та співавт. [51] вважають, що варіант гена адипонектину або мутація в нерівноважному зчепленні з ним може визначати нижчий рівень експресії гена адипонектину і у такий спосіб збільшувати ризик розвитку інсулінорезистентності. Коли виникає ожиріння, то інші метаболічні чинники з сильнішими ефектами залучаються до процесу, зменшуючи у такий спосіб вплив генетичної варіанти.

У цьому зв'язку доцільно зауважити, що у хворих на ЦД 2 типу в базальному стані була відсутня різниця у носіїв різних

*+276G > T SNP* в рівнях адипонектину, показниках НОМА-ІР та ліпідного профілю [52]. Разом з тим, за умов терапії антидіабетичним препаратом розіглітазоном доведено чіткий вплив *+276G > T SNP* на ефективність вищезначеної фармакотерапії: ступінь зменшення глюкози крові натще, підвищення рівнів адипонектину в циркуляції після терапії розіглітазоном було найменшим у *GG* гомозигот порівняно до визначеного у хворих на ЦД з іншими генотипами.

Дотепер все ще залишається відкритим питання, як *+276G > T SNP*, локалізовані в інtronі 2 гена адипонектину, пошкоджують його функцію.

Хоча можливий ефект на експресію гена одиничних нуклеотидних поліморфізмів

без очевидного біологічного значення не може бути виключеним, що нещодавно було виявлено також для гена адипонектину [53], більш ймовірним вважається те, що цей SNP знаходиться в нерівноважному зчепленні (in linkage disequilibrium) з іншими мутаціями або в цьому гені, або з іншими генами, близько розташованими до гена адипонектину, що детермінує його негативні ефекти. Також на користь цієї гіпотези свідчить той факт, що в дослідженні E. Filippi та співавт. [51] Т алель в  $+276G > T$  SNP був пов'язаний із інсулінорезистентністю, в той час як в інших дослідженнях [30, 34] G алель був пов'язаний з характеристиками інсулінорезистентності. Menzaghi C. та співавт. [30] повідомили, що  $+276G > T$  SNP знаходиться майже в повному нерівноважному зчепленні з 'A' вставкою в 3' UTR (untranslated regions) гена адипонектину (SNP+2019). 3' UTR області є загально визнаними як ті, що відіграють центральну роль в регуляції експресії гена [54, 55] і +2019 вставка може розривати один із регуляторних елементів гена адипонектину 3' UTR області, змінюючи процесинг, трансляцію або деградацію мРНК. Цікаво, що поліморфізми в 3' UTR інших генів, змінюючих стабільність мРНК, були пов'язані із інсулінорезистентністю [56]. Така можливість також підтверджується двома незалежними спостереженнями, які повідомляють про зменшені рівні адипонектину, асоційовані з генетичними варіантами гена адипонектину [30, 35] за включенням і  $+276G > T$  SNP. Більш того, середні рівні адипонектину в сироватці недіабетичних осіб (італійців) були нижчі у носіїв Т алелю порівняно до неносіїв [51], що співпадає з попередніми спостереженнями [30, 35] відносно можливої генетичної детермінованості гіпоадипонектинемії. Не викликає сумніву необхідність подальших досліджень, спрямованих на скринування поліморфізмів усього гена адипонектину та інших кандидатних генів, локалізованих в 3q27 області, як і функціональних досліджень ідентифікованих SNP для розуміння молекулярних механізмів визначеної асоціації [57].

Отримані нами результати щодо  $+276G > T$  SNP та їх співставлення з даними інших клінічних досліджень засвідчують детермінуюче значення етнічності та специфічності досліджуваної популяції (надмірна вага, ожиріння, ЦД) відносно модулюючої ролі  $+276G > T$  SNP у формуванні інсулін-резистентного стану, а також показників гормональної та метаболічної складових інсулінорезистентності, що визначалися, проявах функціональної ролі цього поліморфізму (рівні загального адипонектину в циркуляції, утворення різних форм адипонектину, зокрема, адипонектину з високою молекулярною вагою, якому притаманна найбільша біологічна активність) [42, 58].

Таким чином, за результатами нашого дослідження і даних літератури можна зробити наступні висновки.

У обстеженого загалу хворих на ЦД 2 типу за переважанням глікемічної суб- та декомпенсації верифіковано виразну інсулінорезистентність на підґрунті антропометричних, біохімічних та гормональних показників.

Доведено детермінуюче значення метаболічної дисрегуляції (глюко- та ліпотоксичності) для розвитку виразної гіпоадипонектинемії за збереженням модулюючого впливу генотипу (значуще більший рівень загального адипонектину в циркуляції, сполучений із найменшою виразністю підвищення рівнів ВЖК, визначено у гетерозигот  $GT$  за локусом  $+276 G > T$  *ADIPOQ* vs гомозиготи  $GG$  та  $TT$ ).

На тлі подібного глікемічного дисбалансу верифіковано диференційований внесок генотипу до формування зниженої чутливості до інсуліну за умов стратифікації діабетичного загалу на підґрунті ступеня сформованих жирових депо, а саме, визначальна роль ожиріння у гомозигот  $TT$  та гетерозигот  $GT$ , генотипу — у гомозигот  $GG$ .

Визначена варіація антропометричного параметра, а саме, ІМТ за умов генотипування в локусі  $+276 G > T$  *ADIPOQ* (значуще його підвищення у гомозигот  $GG$  vs гомозигот  $TT$  та гетерозигот  $GT$ ).

## ЛІТЕРАТУРА

1. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes [Text] / P. E. Scherer, S. Williams, M. Fogliano [et al.] // *J. Biol. Chem.* — Vol. 270 (45). — P. 26746–91995.
2. *Hu E.* AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity [Text] / E. Hu, P. Liang, B. M. Spiegelman // *J. Biol. Chem.* — 1996. — Vol. 271 (18). — P. 10697–10703.
3. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1) [Text] / K. Maeda, K. Okubo, I. Shimomura [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1996. — Vol. 16; 221 (2). — P. 286–289.
4. Adiponectin does not bind to gelatin: a new and easy way to purify high-molecular-weight adiponectin from human plasma [Text] / Y. Nakano, A. Shoji, A. Arakawa [et al.] // *J. Lipid Res.* — 2010. — Vol. 51 (1). — P. 210–215.
5. *Scherer P. E.* Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ [Text] / P. E. Scherer // *Diabetes.* — 2006. — Vol. 55 (6). — P. 1537–1545.
6. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity [Text] / Y. Arita, S. Kihara, N. Ouchi [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1999. — Vol. 257 (1). — P. 79–83.
7. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients [Text] / K. Hotta, T. Funahashi, Y. Arita [et al.] // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20 (6). — P. 1595–1599.
8. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men [Text] / M. Kumada, S. Kihara, S. Sumitsuji [et al.] // *Osaka CAD Study Group. Coronary artery disease. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23 (1). — P. 85–89.
9. *Heilbronn L. K.* Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity [Text] / L. K. Heilbronn, L. V. Campbell // *Curr. Pharm. Des.* — 2008. — Vol. 14 (12). — P. 1225–1230.
10. Plasma adiponectin and endogenous glucose production in humans [Text] / N. Stefan, M. Stumvoll, B. Vozarova [et al.] // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. — 26 (12). — P. 3315–3319.
11. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism [Text] / O. Tschritter, A. Fritsche, C. Thamer [et al.] // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52 (2). — P. 239–243.
12. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers [Text] / D. Rothenbacher, H. Brenner, W. März, W. Koenig // *Europ. Heart. J.* — 2005. — Vol. 26 (16). — P. 1640–1646.
13. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia [Text] / C. Weyer, T. Funahashi, S. Tanaka [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2001. — Vol. 86 (5). — P. 1930–1935.
14. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population [Text] / R. S. Lindsay, T. Funahashi, R. L. Hanson [et al.] // *Krakoff J. Lancet.* — 2002. — Vol. 6. — P. 57–58.
15. *Spranger J.* New concepts in pathogenesis and treatment of diabetic retinopathy [Text] / J. Spranger, A. F. Pfeiffer // *Exp Clin Endocrinol. Diabetes.* — 2001. — Vol. 109. — Suppl 2. — S438–50.
16. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men [Text] / M. Kumada, S. Kihara, S. Sumitsuji [et al.] // *Osaka CAD Study Group. Coronary artery disease. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23 (1). — P. 85–89.
17. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men [Text] / T. Pischon, C. J. Girman, G. S. Hotamisligil [et al.] // *JAMA.* — 2004. — Vol. 291 (14). — P. 1730–1737.
18. Рівні адипонектину у хворих на цукровий діабет 2 типу за зіставленням з класичними та новітніми чинниками атерогенезу [Текст] / М. Ю. Горшунська, Ю. І. Караченцев, Н. С. Красова [та ін.] // *Ендокринологія.* — 2007. — Т. 12, № 2. — С. 252–260.
19. Уровень адипонектина у пациентов с абдоминальным ожирением —носителей различных генотипов гена адипонектина [Текст] / О. Д. Беляева, Е. А. Баженова, А. В. Березина [и др.] // *Вестник Санкт-Петербургского университета.* — 2009. — Вып. 4. — С. 36–48.
20. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells [Text] / N. Ouchi, H. Kobayashi, S. Kihara [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279 (2). — P. 1304–1309.
21. *Hulthe J.* Low adipocyte-derived plasma protein adiponectin concentrations are associated with the metabolic syndrome and small dense low-density lipoprotein particles: atherosclerosis and insulin resistance study [Text] / J. Hulthe, L. M. Hultén, B. Fagerberg // *Metabolism.* — 2003. — Vol. 52 (12). — P. 1612–1614.
22. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome [Text] / M. Ryo, T. Nakamura, S. Kihara [et al.] // *Circ. J.* — 2004. — Vol. 68 (11). — P. 975–981.
23. Relationship between exercise training-induced increase in insulin sensitivity and adiponectinemia in healthy men [Text] / T. Yatagai, Y. Nishida, S. Nagasaka [et al.] // *Endocrinol. J.* — 2003. — Vol. 50 (2). — P. 233–238.
24. *Shulze M. B.* Primary prevention of diabetes: what can be done and how much can be prevented? [Text] / M. B. Shulze, F. B. Hu // *Ann. Rev. Public. Heath.* — 2005. — Vol. 26. — P. 445–467.

25. Regulation of gelatin-binding protein 28 (GBP28) gene expression by C/EBP [Text] / K. Saito, T. Tobe, M. Yoda [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* — 1999. — Vol. 22 (11). — P. 1158–1162.
26. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin [Text] / M. Takahashi, Y. Arita, K. Yamagata [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metabol. Disord.* — 2000. — Vol. 24 (7). — P. 861–868.
27. Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. [Text] / N. Vionnet, E. H. Hani, S. Dupont [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 2000. — Vol. 67 (6). — P. 1470–1480.
28. Genome-wide search for type 2 diabetes in Japanese affected sib-pairs confirms susceptibility genes on 3q, 15q, and 20q and identifies two new candidate Loci on 7p and 11p [Text] / Y. Mori, S. Otabe, C. Dina [et al.] // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51 (4). — P. 1247–1255.
29. The genes influencing adiponectin levels also influence risk factors for metabolic syndrome and type 2 diabetes [Text] / A. G. Comuzzie, M. E. Tejero, T. Funahashi [et al.] // *Hum. Biol.* — 2007. — Vol. 79 (2). — P. 191–200.
30. A haplotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome [Text] / C. Menzaghi, T. Ercolino, R. D. Paola [et al.] // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51. — P. 2306–2312.
31. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome [Text] / A. H. Kissebah, G. E. Sonnenberg, J. Myklebust [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 4478–14483.
32. *Hara K.* Adiponectin: an adipokine linking adipocytes and type 2 diabetes in humans [Text] / K. Hara, T. Yamauchi, T. Kadowaki // *Curr. Diab. Rep.* — 2005. — Vol. 5 (2). — P. 136–140.
33. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome [Text] / H. Kondo, I. Shimomura, Y. Matsukawa [et al.] // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51 (7). — P. 2325–2328.
34. Association of the T–G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity [Text] / M. Stumvoll, O. Tschritter, A. Fritsche [et al.] // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51. — P. 37–41.
35. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians [Text] / F. Vasseur, N. Helbecque, C. Dina [et al.] // *Hum. Molec. Genet.* — 2002. — Vol. 11. — P. 2607–2614.
36. Association of the +45T/G and +276G/T polymorphisms in the adiponectin gene with insulin resistance in nondiabetic Greek women [Text] / L. Melistas, C. S. Mantzoros, M. Kontogianni [et al.] // *Europ. J. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 161. — P. 845–852.
37. Adiponectin gene ADIPOQ SNP associations with serum adiponectin in two female populations and effects of SNPs on promoter activity [Text] / T. Kyriakou, L. J. Collins, N. J. Spencer-Jones [et al.] // *J. Hum. Genet.* — 2008. — Vol. 53 (8). — P. 718–727.
38. Adiponectin genetic variability, plasma adiponectin, and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes [Text] / L. Qi, A. Doria, J. E. Manson [et al.] // *Diabetes.* — 2006. — Vol. 55 (5). — P. 1512–1516.
39. *Vimaleswaran K. S.* Progress in the genetics of common obesity and type 2 diabetes [Text] / K. S. Vimaleswaran, R. J. Loos // *Expert. Rev. Mol. Med.* — 2010. — Vol. 12. — P. e7.
40. Common adiponectin gene variants show different effects on risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes in European subjects [Text] / D. R. Gable, J. Matin, R. Whittall [et al.] // *Ann. Hum. Genet.* — 2007. — Vol. 71 (Pt 4). — P. 453–466.
41. Genetic architecture of the APM1 gene and its influence on adiponectin plasma levels and parameters of the metabolic syndrome in 1,727 healthy Caucasians [Text] / I. M. Heid, S. A. Wagner, H. Gohlke [et al.] // *Diabetes.* — 2006. — Vol. 55, № 2. — P. 375–384.
42. *Mohammadzadeh G.* Associations between single-nucleotide polymorphisms of the adiponectin gene, serum adiponectin levels and increased risk of type 2 diabetes mellitus in Iranian obese individuals [Text] / G. Mohammadzadeh, N. Zarghami // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2009. — Vol. 69 (7). — P. 764–771.
43. *Menzaghi C.* Genetic influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease [Text] / C. Menzaghi, V. Trischitta, A. Doria // *Diabetes.* — 2007. — Vol. 56, № 5. — P. 1198–1209.
44. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man [Text] / D. R. Matthews, J. P. Hoske, A. S. Rudensk [et al.] // *Diabetologia.* — 1985. — Vol. 28. — P. 412–419.
45. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans [Text] / A. Katz, S. S. Nambi, K. Mather [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2000. — Vol. 85. — P. 2402–2410.
46. *Walsh P. S.* Chelex 100 as a medium for extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material [Text] / P. S. Walsh, D. A. Metzger, R. Higuchi // *BioTechniques.* — 1991. — № 10. — P. 506–513.
47. Linkage of plasma adiponectin levels to 3q27 explained by association with variation in the APM1 gene [Text] / T. I. Pollin, K. Tanner, J. R. O'Connell [et al.] // *Diabetes.* — 2005. — Vol. 54. — P. 268–274.

48. Гетерозиготность по SNP +276 G > T гена адипонектина как потенциальный предиктор устойчивости к сахарному диабету 2 типа [Текст] / Ю. И. Караченцев, М. Ю. Горшунская, Л. А. Атраментова [и др.] // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики. — К.; Луганськ, 2010. — С. 195–199.
49. *Lam T. K. T.* Free fatty acids increase basal hepatic glucose production and induce hepatic insulin resistance at different sites / T. K. T. Lam, G. Van de Werue, A. Giacca // *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.* — 2003. — Vol. 284, № 2. — P. E281–E290.
50. Variants of the adiponectin gene and type 2 diabetes in a Polish population [Text] / M. Szopa, M. Malczewska-Malec, B. Kiec-Wilk [et al.] // *Acta Diabetol.* — 2009. — Vol. 46, № 4. — P. 317–322.
51. Association of the human adiponectin gene and insulin resistance [Text] / E. Filippi, F. Sentinelli, V. Trischitta [et al.] // *Europ. J. Hum. Genet.* — 2004. — Vol. 12, № 3. — P. 199–205.
52. The influence of adiponectin gene polymorphism on the rosiglitazone response in patients with type 2 diabetes [Text] / E. S. Kang, S. Y. Park, H. J. Kim [et al.] // *Diabetes Care.* — 2005. — Vol. 28, № 5. — P. 1139–1144.
53. Allele-specific differential expression of a common adiponectin gene polymorphism related to obesity [Text] / W. S. Yang, P. L. Tsou, W. J. Lee [et al.] // *J. Molec. Med.* — 2003. — Vol. 81, № 7. — P. 428–434.
54. Single nucleotide polymorphism in prohibitin 39 untranslated region and breast-cancer susceptibility [Text] / E. R. Jupe, A. A. Badgett, B. R. Neas [et al.] // *Lancet.* — 2001. — Vol. 357. — P. 1588–1589.
55. A single point mutation at the 3'-UTR of Ran mRNA leads to profound changes in lipopolysaccharide endotoxin-mediated responses [Text] / P. M. Wong, Q. Yuan, H. Chen [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276. — P. 33129–33138.
56. A common variant in PPP1R3 associated with insulin resistance and type 2 diabetes [Text] / J. B. Xia, S. W. Sherer, P. T. Cohen [et al.] // *Diabetes.* — 1998. — Vol. 47. — P. 1519–1524.
57. Linkage of Plasma Adiponectin Levels to 3q27 Explained by Association With Variation in the APM1 Gene [Text] / Toni I. Pollin, Keith Tanner, Jeffrey R. O'Connell [et al.] // *Diabetes.* — 2005. — Vol. 54. — P. 268–274.
58. Total and high-molecular-weight adiponectin and resistin in relation to the risk for type 2 diabetes in women [Text] / C. Heidemann, Q. Sun, R. M. van Dam [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 149 (5). — P. 307–316.