ОДНОНУКЛЕОТИДНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ *+45 T > G* ГЕНА АДИПОНЕКТИНУ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ ПАТЕРН ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ (огляд літератури та власні дані)

Горшунська М. Ю.

Харківська медична академія післядипломної освіти

Інсулінорезистентність являє собою стрижньовий чинник в патогенезі таких захворювань, як цукровий діабет (ЦД) 2 типу, атеросклероз та метаболічний синдром і часто асоційована із ожирінням. Серед всіх адипокінів, що секретуються жировою тканиною, особливу увагу привертає адипонектин, який продукується виключно адипоцитами [1–3] і відіграє детермінуючу роль в забезпеченні енергетичного та метаболічного гомеостазу за рахунок унікального сполучення притаманних йому плейотропних ефектів (антиатерогенних, антизапальних, інсулін-сенситайзерних, інсулін-міметичних, антионкогенних) [4]).

Адипонектин стимулює окиснення жирних кислот, зменшує в плазмі тригліцериди та поліпшує обмін глюкози за рахунок збільшення чутливості до інсуліну. Окрім того, адипонектин інгібує запальний процес та, ймовірно, атерогенез шляхом пригнічення міграції моноцитів/макрофагів і їх трансформації в пінисті клітини [5–7].

Натепер верифікована асоціація між адипонектином та інсулінорезистентністю [8, 9]. Рівні адипонектину суттєво зменшені у гладких/діабетичних мишей, а уведення глобулярного домена адипонектину цим тваринам зменшує інсулінорезистентність (ефект опосередковується залученням АМФ-активованої протеїнкінази і пов'язаний із підвищенням окиснення жирних кислот в скелетних м'язах та зменшенням продукції глюкози печінкою через зниження експресії мРНК двох есенціальних ферментів глюконеогенезу, а саме, фосфоенолпіруват карбоксикінази та глюкоза-6-фосфатази) [10–13]. Більш того, нокаутні за адипонектином миші характеризуються збільшеною чутливістю до індукції дієтою інсулінорезистентності, як і викликаних пошкодженням артеріальної стінки стенозу та неоінтимального утворення [14, 15].

У мавп Rhesus, генетично схильних до розвитку інсулінорезистентності, K. Hotta та співавт. (2001) визначили, що рівні циркулюючого адипонектину зменшуються паралельно розвитку резистентності до інсуліну і передують маніфестації діабету.

З результатами цих експериментів узгоджуються клінічні дослідження, які засвідчують асоціацію між низькими рівнями адипонектину в сироватці та інсулінорезистентністю, ЦД 2 типу та кардіоваскулярною хворобою (КВХ) у людей [17–20]. Подібний зворотний взаємозв'язок між рівнями адипонектину та частотою інсулінорезистентності, ЦД 2 типу та атеросклерозом був також визначений при довготривалих (до 28 років) проспективних амбулаторних спостереженнях [21–28]. Так, за результатами епідеміологічних досліджень низькі рівні адипонекти-

ну були предикторами розвитку поспіль ЦД 2 типу [21, 23] та інфаркту міокарда [29, 30]. В проспективному дослідженні 3599 людей без діабету впродовж 5 років низький адипонектин був асоційований із збільшеним ризиком ЦД 2 типу навіть після корекції традиційних чинників ризику [21]; подібні результати були отримані в дослідженнях протягом біля 9 років 10275 учасників the Atherosclerosis Risk in Communities Study та the Hoorn Study (афро-американці та європеоїди середнього віку) [24, 27].

Більш того, в групі родичів 1 ступеня пацієнтів, хворих на ЦД 2 типу, знайдена більш виразна інсулінорезистентність та значущо менші рівні мРНК адипонектину в жировій тканині [31]. Експресія гена адипонектину при цьому корелювала позитивно із чутливістю до інсуліну у контрольних осіб та була відсутньою у родичів 1 ступеня хворих на ЦД 2 типу. Отримані дані спонукають до думки, що дисрегуляція експресії гена адипонектину передує інсулінорезистентності відносно розвитку ЦД 2 типу.

Індіанці Pima з Аризони мають найвищу частоту ожиріння, ЦД 2 типу та резистентності до інсуліну [32]. Плазмові рівні адипонектину у них суттєво нижчі, ніж у європеоїдів, та зворотньо корелюють із показниками інсулінорезистентності, визначеними за використанням гіперінсулінемічного затискача [19]. Мультиваріантний аналіз засвідчив, що параметри інсулінорезистентності (але не концентрація глюкози через 2 години перорального навантажувального тесту 75 г глюкози) були значущими незалежними детермінантами рівнів адипонектину, пояснюючи 47 % варіації останніх [19]. Проспективне дослідження індіанців Pima показало, що особи із низькими рівнями адипонектину більш схильні до розвитку ЦД 2 типу порівняно з особами, котрі мають високі рівні адипонектину [21]. Більш того, проспективний аналіз дітей індіанців Pima засвідчив, що плазмові рівні адипонектину зменшувалися із зростанням ожиріння [33].

Ці результати вказують на те, що адипонектин відіграє детермінуючу роль в асоціації ожиріння, ЦД 2 типу та інсулінорезистентності.

Генетичні та епідеміологічні дослідження обґрунтовують думку, що інсулінорезистентність генетично детермінована (в крайньому випадку, частково). Однак задіяні в цьому гени залишаються переважно невідомими. Відкриття ендокринної функції жирової тканини [34, 35] спонукало створення гіпотези відносно можливого внеску генетичної дисрегуляції адипокінової мережі до патогенезу інсулінорезистентності та обумовлених нею порушень, таких як ЦД 2 типу та КВХ [36]. Адипонектин кодується геном *APM1* (*ADIPOQ*, *ACDC*), локалізованим на довгому плечі 3 хромосоми в локусі 3q27 [37]. За результатами широкого сканування геному локус 3q27 ідентифіковано як локус чутливості до діабету [38].

Так, мовчазний однонуклеотидний поліморфізм (*SNP*) в екзоні 2 (*45 T→G*) був асоційований із індексом маси тіла (ІМТ) та чутливістю до інсуліну у здоровій популяції гречанок [39] та у німців [40] за відсутності діабету, однак ця асоціація спостерігалася тільки у осіб без сімейної схильності до ЦД 2 типу. В японських дослідженнях, за результатами одного повідомлення, визначено позитивний взаємозв'язок між вищенаведеним поліморфізмом та ЦД 2 типу [41]. Однак цей зв'язок був відсутній за наявності ожиріння в іншому дослідженні [37]. Негативні результати були отримані також в дослідженнях шведської популяції за наявності та відсутності ожиріння [42] та французьких європеоїдів за наявності діабету [43].

Разом з тим, такі негативні результати контрастують із заключенням більш пізніх проспективних досліджень щодо ролі *SNP g. +45T→G* у прирості ваги [44] та *SNPs g. –11391 G→A, g. –11377 G→C* і *g. + 45T→G* у розвитку ЦД 2 типу [45, 26]. Наявне повідомлення про предикторне значення сполучених поліморфізмів (*SNP +45* та *+ 276*) гена адипонектину щодо переходу порушеної толерантності до глюкози в ЦД 2 типу [46].

В пріоритетному дослідженні української популяції здорових осіб та хворих на ЦД 2 типу нами було визначено характер *SNP*s в локусах *+276G > T* та *+45 T > G* гена *ADIPOQ* (розподілення алелей), як і частоти генотипів [47, 48], а також фенотипі-

чну реалізацію генетичних варіантів в локусі *+276 G > T ADIPOQ*, а саме експресію інсулінорезистентного стану у вищеозначеного діабетичного загалу [49].

Метою роботи, що подається, є верифікація функціональної дії *SNP +45 T > G ADIPOQ*, а саме визначення зв'язку метаболічних, гормональних та антропометричних складових інсулінорезистентності, тобто її патерну, у хворих на ЦД 2 типу із конкретними генотипами за умов вищеозначеного генетичного поліморфізму.

Загальне клінічне обстеження в нашому дослідженні пройшли 452 хворих на ЦД 2 типу віком від 28 до 80 років (204 чоловіки, середній вік $54{,}79 \pm 0{,}68$ років; 248 жінок, середній вік $58{,}0 \pm 0{,}56$ років) із тривалістю захворювання $7{,}88 \pm 0{,}33$ років. Усі хворі до госпіталізації в клініку отримували пероральні цукрознижуючі препарати — сульфаніламіди, бігуаніди або їх поєднання. Загальні аналізи крові та сечі здійснювались загальноприйнятими методами. Глікемію натще та постпрандіальну глікемію визначали глюкозооксидазним методом за допомогою аналізатора глюкози «Эксан-Г» та аналізатора глюкози «Biosenc Line», глікозильований гемоглобін (HbA_{1c}) — фотоколориметричним методом [50] наборами АТ «Реагент» та за допомогою аналізатора біорідин Флюорет-02-АБЛФ-Т. Рівні вільних жирних кислот (ВЖК) в циркуляції визначалися за Duncombe [51, 52].

Рівні інсуліну в сироватці крові вимірялі за допомогою наборів DRG Insulin ELISA kit (Німеччина), рівні загального циркулюючого адипонектину — за допомогою наборів Human Adiponectin ELISA kit. (Biovendor, Чехія) методом імуноферментного аналізу. Інсулінорезистентність верифікували за метаболічними показниками (гіпертригліцеридемія, підвищені рівні ВЖК в циркуляції), а також за гіперінсулінемією та підвищенням індексу HOMA-IP (Homeostasis Model Assessment) [53], який ґрунтується на одночасному визначенні індивідуальних рівнів інсуліну і глюкози в сироватці крові натще-серце. Чутливість до інсуліну оцінювали за QUICKI [54].

ДНК виділена з лейкоцитів за допомогою іонообмінної смоли Челекс-100 (ChelexR100). Аналіз поліморфних маркерів здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції і визначенням поліморфізма довжин рестриктних фрагментів за використанням відповідних праймерів. Визначали однонуклеотидний поліморфізм (заміну), локалізовану в 2 екзоні гена адипонектину (*SNP +45T > G*, регіон *Ex2 + 53T > G*) [55].

Статистичний аналіз результатів проведено параметричними і непараметричними методами [56, 57]. Для оцінки різниці арифметичних середніх ($\overline{X}$ — середнє арифметичне; $S_{\overline{X}}$ — похибка середнього арифметичного) та оцінки різниці між часткаами був використаний t-критерій Стьюдента (φ-перетворення Фішера). При цьому методі порівнювані частки виражали у відсотках з введенням поправки Йетса на безперервність. Для статистичної оцінки розбіжностей між емпіричними і теоретичними частотами варіаційного ряду застосовувався критерій χ^2 (хі-квадрат). Для перевірки нормальності розподілу у вибірках менше 30 дат використовували тест Шапіро-Уїлка, для більш численних вибірок використовували критерій χ^2. Для верифікації зв'язку між біохімічними або гормональними показниками використано рангову кореляцію Спірмана. Перевірка нульових гіпотез проведена на рівні значущості $p \leqslant 0{,}05$.

Стратифікація обстеженого діабетичного загалу за однонуклеотидним поліморфізмом *+45 T > G* гена *ADIPOQ* (*TT, TG, GG*) була нами доповнена співставленням з антропометричними, метаболічними, гормональними та інструментальними показниками (табл. 1).

Як свідчать наведені в табл. 1 результати, хворі на ЦД 2 типу у сформованих групах були подібними за гендерною ознакою, віком на момент маніфестації захворювання та на час обстеження хворого, тривалістю діабету, масою тіла. У переважної частини діабетичного загалу верифіковано надлишкове відкладення жиру та ожиріння, глікемічна суб-/декомпенсація та дисліпідемія. У всіх хворих визначена інсулінорезистентність за базальною гіперінсулінемією та HOMA-IP індексами (відповідно, у контрольних осіб ці показники склали $85{,}21 \pm 8{,}00$ пмоль/л та

Таблиця 1

Клінічні та лабораторні характеристики обстежених хворих на ЦД 2 типу — носіїв різних генотипів за поліморфізмом *+45 T > G* гена *ADIPOQ*

Показник	Генотип		
	GG	***TT***	***TG***
Стать: чоловіки/жінки	11/29	14/30	46/69
Тривалість діабету, р.	$7{,}76 \pm 0{,}89$	$8{,}15 \pm 1{,}43$	$8{,}09 \pm 0{,}61$
Вік на час обстеження, р.	$58{,}24 \pm 1{,}52$	$57{,}19 \pm 1{,}62$	$56{,}70 \pm 0{,}87$
Вік на початку захворювання, р.	$50{,}58 \pm 1{,}67$	$50{,}19 \pm 1{,}81$	$48{,}91 \pm 0{,}93$
Маса тіла, кг	$85{,}45 \pm 3{,}33$	$90{,}09 \pm 3{,}82$	$88{,}37 \pm 1{,}62$
Зріст, см	$164{,}73 \pm 1{,}43$	$167{,}13 \pm 1{,}41$	$166{,}39 \pm 0{,}82$
ІМТ, кг/м^2	$31{,}54 \pm 0{,}91$	$30{,}54 \pm 0{,}95$	$31{,}80 \pm 0{,}54$
ОТ/ОС	$1{,}46 \pm 0{,}48$	$1{,}07 \pm 0{,}09$	$0{,}98 \pm 0{,}01$
Систолічний тиск, ммHg	$158{,}69 \pm 5{,}48$ (1)	$144{,}23 \pm 6{,}16$	$145{,}35 \pm 2{,}79$
Діастолічний тиск, ммHg	$90{,}77 \pm 4{,}34$	$83{,}86 \pm 2{,}32$	$84{,}88 \pm 1{,}50$
Глікемія натще, ммоль/л	$10{,}00 \pm 0{,}56$	$9{,}58 \pm 0{,}43$	$9{,}28 \pm 0{,}32$
НвА$_{1c}$, %	$7{,}72 \pm 0{,}29$	$7{,}22 \pm 0{,}25$ (1')	$7{,}81 \pm 0{,}16$
Загальний холестерол, ммоль/л	$6{,}09 \pm 0{,}26$	$6{,}18 \pm 0{,}21$	$6{,}50 \pm 0{,}15$
Холестерол ЛПВЩ, ммоль/л	$1{,}12 \pm 0{,}06$ (2)	$1{,}62 \pm 0{,}43$	$1{,}69 \pm 0{,}28$
Холестерол ЛПНЩ, ммоль/л	$3{,}55 \pm 0{,}27$	$3{,}61 \pm 0{,}25$	$3{,}85 \pm 0{,}24$
Холестерол ЛПДНЩ, ммоль/л	$0{,}97 \pm 0{,}11$	$0{,}92 \pm 0{,}22$	$0{,}96 \pm 0{,}31$
Тригліцериди, ммоль/л	$3{,}04 \pm 0{,}46$	$2{,}36 \pm 0{,}29$ (2')	$3{,}33 \pm 0{,}32$
К-т атерогенності	$4{,}36 \pm 0{,}47$	$3{,}65 \pm 0{,}78$	$4{,}15 \pm 0{,}87$
β-ліпопротеїди, од.	$85{,}27 \pm 7{,}59$	$78{,}79 \pm 4{,}85$ (3')	$91{,}91 \pm 3{,}61$
АсАТ, мкмоль/год·мл	$0{,}55 \pm 0{,}06$	$0{,}67 \pm 0{,}06$	$0{,}61 \pm 0{,}03$
АлАТ, мкмоль/год·мл	$0{,}85 \pm 0{,}12$	$1{,}11 \pm 0{,}12$	$0{,}92 \pm 0{,}06$
Рекальцифікація плазми, с	$27{,}63 \pm 0{,}62$	$26{,}41 \pm 0{,}56$	$26{,}50 \pm 0{,}34$
Протромбіновий індекс, %	$93{,}44 \pm 2{,}38$	$94{,}15 \pm 1{,}42$	$95{,}77 \pm 0{,}46$
Фібриноген, г/л	$2{,}92 \pm 0{,}24$	$2{,}78 \pm 0{,}12$	$2{,}85 \pm 0{,}07$
Фібрин, мг	$12{,}41 \pm 0{,}54$	$12{,}81 \pm 0{,}59$	$12{,}84 \pm 0{,}33$
Фібринолітична активність, хв.	$273{,}45 \pm 7{,}11$	$279{,}03 \pm 6{,}50$	$268{,}70 \pm 3{,}72$
Нв, г/л	$143{,}11 \pm 2{,}10$	$144{,}17 \pm 1{,}99$	$145{,}73 \pm 1{,}27$
Кольоровий показник	$0{,}92 \pm 0{,}01$	$0{,}93 \pm 0{,}01$	$0{,}93 \pm 0{,}00$
Лейкоцити, 10^9/л	$6{,}09 \pm 0{,}28$	$6{,}20 \pm 0{,}25$	$6{,}29 \pm 0{,}16$
Еозинофіли, %	$1{,}53 \pm 0{,}13$	$2{,}26 \pm 0{,}30$ (4')	$1{,}59 \pm 0{,}11$
ШОЕ, мм/год.	$13{,}19 \pm 1{,}34$(3)	$10{,}69 \pm 1{,}36$	$10{,}20 \pm 0{,}72$
Сечовина крові, ммоль/л	$5{,}87 \pm 0{,}25$	$8{,}03 \pm 1{,}84$	$6{,}20 \pm 0{,}17$
Сечовина сечі, ммоль/добу	$394{,}29 \pm 14{,}84$	$411{,}35 \pm 13{,}76$	$393{,}28 \pm 8{,}14$
Креатинін крові, ммоль/л	$98{,}22 \pm 2{,}47$	$118{,}85 \pm 21{,}29$	$100{,}76 \pm 1{,}92$
Креатинін сечі, ммоль/добу	$9{,}63 \pm 0{,}87$	$9{,}08 \pm 0{,}89$	$9{,}50 \pm 0{,}47$
Клубочкова фільтрація, мл/хв.	$84{,}80 \pm 5{,}77$	$102{,}85 \pm 9{,}56$	$87{,}55 \pm 4{,}08$
Канальцева реабсорбція, %	$98{,}22 \pm 0{,}15$	$98{,}12 \pm 0{,}14$	$98{,}24 \pm 0{,}10$

Примітка. Рівень значущості відмінностей *GG* vs *TG*: (**1**) — $p < 0{,}05$; (**2**) — $p < 0{,}05$; (**3**) — $p < 0{,}05$; рівень значущості відмінностей *TT* vs *TG*: (**1'**) — $p < 0{,}05$; (**2'**) — $p < 0{,}05$; (**3'**) — $p < 0{,}05$; (**4'**) — $p < 0{,}05$.

$3{,}18 \pm 0{,}30$, $p < 0{,}001$), як і виразним підвищенням рівнів ВЖК (у контрольних осіб — $0{,}70 \pm 0{,}06$ ммоль/л, $p < 0{,}001$) (табл. 2).

Найбільш виразна інсулінорезистентість (HOMA-IP) та найменша чутливість до інсуліну (*QUICKI*) за умов співставного ступеня глікемічного контролю визначена у носіїв *TT* (стратифікація хворих на ЦД 2 типу за генотипом *SNP +45 T > G* гена адипонектину) відносно носіїв *TG* та *GG* ($p < 0{,}02$

Таблиця 2

Характеристика гормональних та метаболічних індексів інсулінорезистентності, чутливості до інсуліну (QUICKI) та функції панкреатичних β-клітин у хворих на ЦД 2 типу, стратифікованих за генотипом (*SNP +45 T > G* гена *ADIPOQ*)

Показник	Генотип		
	GG	***TT***	***TG***
Інсулін натще, пмоль/л	$155{,}87 \pm 15{,}38$ [1] n = 43	$128{,}42 \pm 10{,}42$ n = 98	$110{,}96 \pm 11{,}19$ n = 30
HOMA-IP	$10{,}76 \pm 1{,}19$ [2, 3] n = 43	$7{,}64 \pm 0{,}58$ n = 98	$7{,}59 \pm 0{,}88$ n = 30
QUICKI	$0{,}44 \pm 0{,}01$ [4, 5] n = 43	$0{,}48 \pm 0{,}01$ n = 98	$0{,}47 \pm 0{,}01$ n = 30
HOMA-β-функція	$96{,}34 \pm 12{,}84$ n = 43	$109{,}42 \pm 12{,}40$ n = 98	$72{,}92 \pm 11{,}35$ [6] n = 30
ВЖК, ммоль/л	$1{,}43 \pm 0{,}09$ [8] n = 44	$1{,}20 \pm 0{,}04$ n = 117	$1{,}49 \pm 0{,}10$ [9] n = 40
Адипонектин, мкг/мл	$3{,}86 \pm 0{,}42$ [10, 11] n = 42	$4{,}86 \pm 0{,}29$ n = 93	$5{,}10 \pm 0{,}53$ n = 29

Примітка. **1** — *TT* vs *GG*, $p < 0{,}02$; **2** — *TT* vs *TG*, $p < 0{,}02$; **3** — *TT* vs *GG*, $p < 0{,}05$; **4** — *TT* vs *TG*, $p < 0{,}002$; **5** — *TT* vs *GG*, $p < 0{,}05$; **6** — *GG* vs *TG*, $p < 0{,}05$; **7** — *TT* vs *TG*, $p < 0{,}05$; **8** — *TT* vs *TG*, $p < 0{,}02$; **9** — *GG* vs *TG*, $p < 0{,}01$; **10** — *TT* vs *TG*, $p < 0{,}05$; **11** — *TT* vs *GG*, $p < 0{,}1$.

та $< 0{,}01$; $p < 0{,}05$ та $< 0{,}05$ відповідно). Доведено також значуще підвищення інсуліну натще у гомозигот *TT* порівняно до гомозигот *GG* ($p < 0{,}02$) (див. табл. 2). Особливо привертає увагу значуще підвищення у гомозигот (*GG* та *TT*) порівняно до гетерозигот (*TG*) рівнів циркулюючих ВЖК — репрезентативного метаболічного параметра інсулінорезистентності.

Значуще підвищення систолічного АД та сполученої з запаленням ШОЕ визначено у гомозигот *GG* порівняно до носіїв *TG* за відсутності значущих відмін між носіями різних генотипів щодо маси тіла, ІМТ та відношення ОТ/ОС (див. табл. 1).

У всіх обстежених хворих верифіковано значуще зниження рівнів загального циркулюючого адипонектину, які склали $4{,}91 \pm 0{,}45$ vs $15{,}15 \pm 2{,}09$ мкг/мл у здорових осіб ($p < 0{,}0001$). Виразність гіпоадипонектинемії була найбільшою у *TT* гомозигот (див. табл. 2). Слід зауважити, що можливі відмінності щодо вмісту в циркуляції і інших форм адипонектину, зокрема адипонектину з високою молекулярною вагою, якому притаманна більш виразна біологічна активність [58].

Слід наголосити перманентний характер гіпоадипонектинемії та збереження підвищених циркуляторних рівнів ВЖК за умов глікемічної компенсації, в той час як ступінь порушення глюкозного гомеостазу виказував суттєвий вплив на виразність інсулінорезистентості та зниженої чутливості до інсуліну, визначеними за індексами HOMA-IP та *QUICKI*, відповідно (найбільша нечутливість до інсуліну верифікована у декомпенсованих хворих на ЦД 2 типу) (табл. 2).

Зважаючи на вищенаведене, а саме недостатність глікемічного контролю, порушення структури ліпідного профілю та виразне підвищення циркулюючих рівнів ВЖК у стратифікованих за генотипом групах хворих, а також збереження високих рівнів ВЖК навіть при досягненні глікемічної компенсації, є логічною думка про детермінуючий внесок глюко- та ліпотоксичності до формування гіпоадипонектинемії, що, однак, не виключає модулюючий вплив одиничного нуклеотидного поліморфізму *+45T > G* гена *ADIPOQ* на біологічні ефекти гормону.

Взявши до уваги визначену натепер суттєву роль ожиріння в ґенезі інсуліно-

Таблиця 3

Плазмові рівні адипонектину, параметри інсулінорезистентності та чутливості до інсуліну у хворих на ЦД 2 типу за урахуванням ступеня глікемічного контролю

Показник	Компенсація	Субкомпенсація	Декомпенсація
Глікемія натще, ммоль/л	$4{,}91 \pm 0{,}12$ [1,2] n = 36	$6{,}82 \pm 0{,}05$ [3] n = 61	$12{,}13 \pm 0{,}22$ n = 162
HbA_{1c}, %	$5{,}57 \pm 0{,}10$ [4,5] n = 34	$6{,}09 \pm 0{,}09$ [6] n = 61	$8{,}94 \pm 0{,}08$ n = 162
Адипонектин, мкг/мл	$4{,}50 \pm 0{,}59$ n = 24	$5{,}52 \pm 0{,}45$ n = 33	$4{,}70 \pm 0{,}31$ n = 73
ВЖК, ммоль/л	$1{,}51 \pm 0{,}12$ n = 33	$1{,}31 \pm 0{,}09$ n = 49	$1{,}32 \pm 0{,}05$ n = 139
ІМТ, кг/м^2	$29{,}07 \pm 0{,}88$ [7,8] n = 34	$31{,}98 \pm 0{,}69$ n = 60	$31{,}65 \pm 0{,}45$ n = 158
Інсулін натще, пмоль/л	$148{,}26 \pm 27{,}06$ n = 22	$174{,}53 \pm 33{,}09$ n = 34	$120{,}66 \pm 8{,}54$ n = 80
HOMA-IP	$5{,}09 \pm 0{,}93$ [9,10] n = 22	$8{,}03 \pm 1{,}55$ n = 34	$10{,}47 \pm 0{,}84$ n = 80
QUICKI	$0{,}52 \pm 0{,}02$ [11] n = 22	$0{,}49 \pm 0{,}02$ [12] n = 34	$0{,}44 \pm 0{,}01$ n = 80

Примітка. **1** (компенсація vs субкомпенсація), $p < 0{,}0001$; **2** (компенсація vs декомпенсація), $p < 0{,}0001$; **3** (субкомпенсація vs декомпенсація), $p < 0{,}0001$; **4** (компенсація vs субкомпенсація), $p < 0{,}0001$; **5** (компенсація vs декомпенсація), $p < 0{,}0001$; **6** (субкомпенсація vs декомпенсація), $p < 0{,}0001$; **7** (компенсація vs субкомпенсація), $p < 0{,}01$; **8** (компенсація vs декомпенсація), $p < 0{,}01$; **9** (компенсація vs субкомпенсація), $p < 0{,}1$; **10** (компенсація vs декомпенсація), $p < 0{,}0001$; **11** (компенсація vs декомпенсація), $p < 0{,}001$; **12** (субкомпенсація vs декомпенсація), $p < 0{,}02$.

резистентності [59], ми провели стратифікацію рівнів циркулюючого інсуліну, індексів HOMA-IP та *QUICKI*, як і HOMA-β-функції у обстеженного діабетичного загалу на тлі різного ступеня відкладення жиру без- та за урахуванням генотипу (*SNP +45* $T > G$ гена адипонектину).

Як свідчать отримані результати, ожиріння було асоційовано з найбільшою виразністю інсулінорезистентності (за показниками HOMA-IP), зниженої чутливості до інсуліну (за QUICKI) та підвищення рівнів ВЖК (табл. 3). При цьому слід наголосити подібний стан глікемічного контролю та гіпоадипонектинемії в усіх трьох групах хворих на ЦД 2 типу, стратифікованих за ступенем відкладення жиру, за умов підвищених рівнів ВЖК в циркуляції у осіб з нормальною масою тіла (табл. 4).

Слід зазначити, що подальша стратифікація хворих на ЦД 2 типу за урахуванням генотипу на тлі різного ступеня відкладення жиру визначила модулюючий вплив патологічного накопичення жирової тканини на формування зниженої чутливості до інсуліну, асоційованої з генотипом (табл. 5). Так, у хворих на ЦД 2 типу з нормальною масою тіла зниження чутливості до інсуліну було подібним у носіїв трьох генотипів, однак у хворих з надлишковим відкладенням жиру та ожирінням верифіковано чіткий внесок генотипу, а саме у гомозигот *TT*, порівняно з гомозиготами *GG* та гетерозиготами *TG*, діагностовано найбільше посилення нечутливості до інсуліну. Слід зазначити, що ожиріння значуще знижувало чутливість до інсуліну у носіїв всіх генотипів порівняно до відповідних генотипів у хворих на ЦД 2 типу з нормальною масою тіла, при цьому у гомозигот *TT* чітко доведено внесок генетичної компоненти до її формування (найбільша виразність порушення на тлі закономірного зниження чутливості до інсуліну, індукованого патологічним від-

Таблиця 4

Плазмові рівні адипонектину, параметри інсулінорезистентності, чутливості до інсуліну та функції панкреатичних β-клітин у хворих на ЦД 2 типу, стратифікованих за ступенем відкладення жиру

Показник	Ступінь відкладення жиру		
	нормальний (а)	надлишковий (б)	ожиріння (в)
Інсулін натще, пмоль/л	$105{,}39 \pm 21{,}83$ n = 43	$122{,}22 \pm 12{,}87$ [1] n = 42	$86{,}33 \pm 9{,}21$ n = 140
HOMA–IP	$5{,}76 \pm 1{,}04$ [2] n = 42	$7{,}38 \pm 0{,}88$ [3] n = 40	$9{,}51 \pm 0{,}61$ n = 136
QUICKI	$0{,}51 \pm 0{,}01$ [4] n = 42	$0{,}49 \pm 0{,}01$ [5] n = 40	$0{,}45 \pm 0{,}01$ n = 136
HOMA-β-функція	$82{,}02 \pm 34{,}65$ n = 42	$131{,}70 \pm 41{,}70$ n = 40	$128{,}18 \pm 19{,}01$ n = 136
Адипонектин, мкг/мл	$4{,}95 \pm 0{,}42$ n = 43	$4{,}61 \pm 0{,}42$ n = 40	$4{,}64 \pm 0{,}22$ n = 131
Глікемія натще, ммоль/л	$9{,}37 \pm 0{,}40$ n = 80	$9{,}31 \pm 0{,}37$ n = 76	$8{,}66 \pm 0{,}37$ n = 274
HbA_{1c}, %	$8{,}22 \pm 0{,}99$ n = 84	$7{,}48 \pm 0{,}19$ n = 77	$7{,}50 \pm 0{,}08$ n = 291
ВЖК, ммоль/л	$1{,}38 \pm 0{,}09$ [6] n = 81	$1{,}42 \pm 0{,}09$ [7] n = 65	$2{,}57 \pm 0{,}04$ n = 252

Примітка. **1** — (б) vs (в), $p < 0{,}02$; **2** — (а) vs (в), $p < 0{,}002$; **3** — (б) vs (в), $p < 0{,}05$; **4** — (а) vs (в), $p < 0{,}0001$; **5** — (б) vs (в), $p < 0{,}002$; **6** — (а) vs (в), $p < 0{,}0001$; **7** — (б) vs (в), $p < 0{,}0001$.

кладенням жиру). Протилежний за напрямком зв'язок верифіковано при дослідженні резистентності до інсуліну (HOMA-IP). При цьому вплив генотипу (більша інсулінорезистентість у гомозигот TT) визначався уже у хворих на ЦД 2 типу з нормальною масою тіла і ці відмінності зберігалися за умов кількісного зростання інсулінорезистентності, індукованої надлишковим відкладенням жиру та ожирінням.

Натепер все ще залишається недостатньо визначеним вплив інсуліну на адипонектин P. E. Scherer із співавт. (1995) та J. S. Bogan, H. F. Lodish (1999) знайшли, що інсулін стимулює секрецію адипонектину 3T3-L1 клітинами протягом 2 годин. Пізніше було показано, що інсулін викликає експресію гена адипонектину *in vitro* вісцеральними адипоцитами [61]. В противагу, M. Fasshawer та співавт. (2002) визначили дозо- та час-залежне інгібування інсуліном рівнів мРНК адипонектину в адипоцитах із значущим зниженням гормону після інкубації. Гіперінсулінемія під час гіперінсулінемічного еуглікемічного затискача зменшувала рівні циркулюючого адипонектину, засвідчуючи у такий спосіб, що високі рівні інсуліну можуть зменшувати концентрацію адипонектину в плазмі [31, 63]. Мультифакторний аналіз рівнів інсуліну в плазмі натще визначив останні як незалежну детермінанту щодо адипонектину в плазмі хворих на ожиріння та ЦД 2 типу [19, 64]; однак наявні дослідження, в яких отримані неспівпадаючі данні [18]. Таким чином, натепер відсутні чіткі докази, що інсулін *per se* гальмує експресію гена адипонектину, його секрецію або рівні в кровоплині (плазмі).

Разом з тим, наші дані щодо збереження гіпоадипонектинемії у хворих на ЦД 2 типу з глікемічною компенсацією за умов базальної гіперінсулінемії та підвищених показників HOMA-IP узгоджуються з концепцією необхідності сполучення гіпоадипонектинемії із інсулінорезистентністю для маніфестації діабету [65] та можливого ін-

Таблиця 5

Параметри інсулінорезистентності, чутливості до інсуліну та функції панкреатичних β-клітин у хворих на ЦД 2 типу, стратифікованих за ступенем відкладення жиру і генотипом (*SNP +45 T > G* гена *ADIPOQ*)

Ступінь відкладення жиру	Генотип	Інсулін, пмоль/л	HOMA-IP	QUICKI	HOMA-β-функція
Нормальний (а)	*TT*	$99{,}36 \pm 15{,}78$ n = 12	$6{,}41 \pm 0{,}94^{\dagger\dagger,\ddagger}$ n = 12	$0{,}48 \pm 0{,}02^{\ddagger\ddagger}$ n = 12	$70{,}33 \pm 23{,}06$ n = 12
	TG	$77{,}10 \pm 11{,}28$ n = 14	$4{,}55 \pm 0{,}62^{\dagger}$ n = 14	$0{,}52 \pm 0{,}02$ n = 14	$83{,}54 \pm 30{,}60$ n = 14
	GG	$73{,}88 \pm 14{,}34$ n = 5	$4{,}17 \pm 1{,}20$ n = 5	$0{,}55 \pm 0{,}05$ n = 5	$67{,}95 \pm 21{,}07$ n = 5
Надлишковий (б)	*TT*	$153{,}44 \pm 28{,}59^{*}$ n = 8	$10{,}53 \pm 2{,}06^{*1}$ n = 8	$0{,}44 \pm 0{,}02^{4,7}$ n = 8	$78{,}83 \pm 14{,}19$ n = 8
	TG	$102{,}56 \pm 16{,}94$ n = 15	$6{,}76 \pm 1{,}51$ n = 15	$0{,}49 \pm 0{,}02$ n = 15	$79{,}16 \pm 14{,}93$ n = 15
	GG	$92{,}86 \pm 14{,}94$ n = 8	$6{,}35 \pm 1{,}46$ n = 8	$0{,}49 \pm 0{,}02$ n = 8	$56{,}28 \pm 12{,}43$ n = 8
Ожиріння (в)	*TT*	$186{,}20 \pm 23{,}91^{*}$ n = 23	$13{,}11 \pm 1{,}92^{*2,3}$ n = 23	$0{,}42 \pm 0{,}01^{5,6}$ n = 23	$116{,}00 \pm 19{,}72$ n = 23
	TG	$144{,}45 \pm 13{,}72^{*}$ n = 69	$8{,}45 \pm 0{,}72^{*}$ n = 69	$0{,}47 \pm 0{,}01^{*}$ n = 69	$121{,}25 \pm 16{,}07$ n = 69
	GG	$130{,}39 \pm 16{,}76^{*}$ n = 17	$9{,}18 \pm 1{,}22^{*}$ n = 17	$0{,}45 \pm 0{,}01$ n = 17	$82{,}21 \pm 18{,}27$ n = 17

Примітка. *$p < 0{,}001$ в порівнянні до групи з нормальною масою тіла; **1** — TT vs GG, $p < 0{,}1$; **2** — TT vs GG, $p < 0{,}1$; **3** — TT vs TG, $p < 0{,}02$; **4** — TT vs GG, $p < 0{,}1$; **5** — TT vs TG, $p < 0{,}001$; **6** — TT vs GG, $p < 0{,}05$; **7** — TT vs TG, $p < 0{,}1$; † — TG vs TT, $p < 0{,}1$; †† — TT(а) vs TT(б), $p < 0{,}1$; ‡ — TT(а) vs TT (в), $p < 0{,}002$; ‡‡ — TT(а) vs TT (в), $p < 0{,}05$.

гібуючого впливу гіперінсулінемії на синтез/секрецію вищеозначеного адипоцитокіну. Окрім того, верифіковане підвищення ВЖК в цій підгрупі дослідженого діабетичного загалу спонукає до думки про патогенетичну роль ліпотоксичності в генезі гіпоадипонектинемії. Слід зауважити, що жирні кислоти плазми та їх внутрішньоклітинні двійники ацил-КоА відіграють центральну роль в індукції резистентності до інсуліну [7, 66]. Вільні жирні кислоти стимулюють різні ізоформи протеїн кінази С, які блокують клітинні механізми інсулінового сигналінгу та інгібують транспорт глюкози. Доведено залучення інших ферментів, регулюючих взаємодію інсулін-рецептор, до змін в каскаді інсулін-сигнальної трансдукції [67]. Кліренс циркулюючих ВЖК збільшується інсуліном *via* індукцію утворення тригліцеридів. Деякі адипоцитокіни, такі як адипонектин, можуть модулювати дію інсуліну через сигналінговий трансдукційний каскад, який регулює експресію протеїнових факторів, залучених до ліпогенезу та ліполізу.

Висловлюється думка, що адипонектин відіграє важливу роль в метаболізмі ліпідів, в той же час питання щодо регулюючого впливу ВЖК на рівні адипонектину залишається нез'ясованим. Так, H. Staiger та співавт. (2002) спостерігали помірне збільшення рівнів циркулюючого адипонектину через 6 годин після початку інфузії ВЖК. З іншого боку, введення аципімоксу, який знижує рівні ВЖК, не впливало на рівні адипонектину в плазмі [68]. Разом з тим, E. L. Bernstein та співавт. (2004) повідомили про гостре зниження концентрації адипо-

нектину в плазмі введенням аципімоксу. Таким чином, можлива регуляція адипонектину ВЖК потребує подальшого дослідження.

За доведенням нашими дослідженнями внеску генетичного поліморфізму гена адипонектину (за локусом *+45 T > G*) до експресії гормону та формування асоціації із складовими інсулінорезистентності у хворих на ЦД 2 типу обґрунтована доцільність вищеозначеного генотипування для визначення оптимізованого терапевтичного алгоритму, скерованого на індивідуалізовані домінантні кардіоваскулярні ризики. Так, для гомозиготів *TT* за локусом *+45T > G* гена *ADIPOQ* з генетично-детермінованими найменшими рівнями циркулюючого адипонектину та найбільш виразним зниженням чутливості до інсуліну препаратами першого вибору є інсулін-сенситайзери — метформін, глімепірид, особливо за умов сполучення інсулін-сенсибілізуючих властивостей із спроможністю підвищувати адипонектинемію за межами глікемічного контролю (наприклад, глімепірид) [70, 71].

ВИСНОВКИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

1. Вперше в українській популяції хворих на ЦД 2 типу ідентифіковано зв'язок генотипу *TT* за локусом *+45T > G* гена *ADIPOQ* і ступеня інсулінорезистентності (HOMA-IP) та зниження чутливості до інсуліну (QUICKI) (відповідно прямий та обернений за напрямком). При цьому вищеозначений патерн зберігається за умов модулюючого несприятливого впливу на ці параметри ступеня патологічного відкладення жиру.
2. Визначено детермінуюче значення метаболічної дисрегуляції (глюко- та ліпотоксичності), а не генетичного компонента для генезу гіпоадипонектинемії (циркулюючого загального адипонектину) у обстежених хворих на ЦД 2 типу.
3. Обгрунтована перспективність урахування внеску генетичної компоненти до формування діабетичного фенотипу як засобу для оптимізації патогенетично скерованої терапії.

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. — 1995. — Vol. 270. — P. 26746–26749.
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. — 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. 221. — P. 286–289.
4. *Kadowaki, T.* Adiponectin and adiponectin receptors [Text] / T. Kadowaki, T. Yamauchi // Endocrinol. Rev. — 2005. — Vol. 26. — P. 439–451.
5. *Beltowski, J.* Adiponectin and resistin — new hormones of white adipose tissue [Text] / J. Beltowski // Med. Sci. Monit. — 2003. — Vol. 9. — P. 55–61.
6. *Lihn, A. S.* Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity [Text] / A. S. Lihn, S. B. Pederson, B. Richelsen // Obes. Rev. — 2005. — Vol. 6. — P. 13–21.
7. *Gil-Campos, M.* Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity [Text] / M. Gil-Campos, R. Canete, A. Gil // Clin. Nutrition. — 2004. — Vol. 23. — P. 963–974.
8. *Shimada, K.* Adiponectin and atherosclerosis disease [Text] / K. Shimada, T. Miyazaki, H. Daida // Clin. Chim. Acta. — 2004. — Vol. 344. — P. 1–12.
9. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome [Text] / T. Kadowaki, T. Yamauchi, N. Kubota [et al.] // J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 116. — P. 1784–1792.
10. The adipocyte- secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action [Text] / A. H. Berg, T. P. Combs, X. Du [et al.] // Nat. Med. — 2001. — Vol. 7. — P. 947–953.
11. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity [Text] / T. Yamauchi, J. Kamon, H. Waki [et al.] // Nat. Med. — 2001. — Vol. 7. — P. 941–946.
12. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30 [Text] / N. Maeda, I. Shimo-

mura, K. Kishida [et al.] // Nat. Med. — 2002. — Vol. 8. — P. 731–737.

13. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity [Text] / T. P. Combs, U. B. Pajvani, A. H. Berg [et al.] // Endocrinology. — 2004. — Vol. 145. — P. 367–383.

14. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation [Text] / N. Kubota, Y. Terauchi, T. Yamauchi [et al.] // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 25863–25866.

15. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis: the missing link of adipo-vascular axis [Text] / M. Matsuda, I. Shimomura, M. Sata [et al.] // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 37487–37491.

16. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys [Text] / K. Hotta, T. Fanahashi, N. L. Bodking [et al.] // Diabetes. — 2001. — Vol. 50. — P. 1126–1133.

17. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin [Text] / N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita [et al.] // Circulation. — 1999. — Vol. 100. — P. 2473–2476.

18. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients [Text] / K. Hotta, T. Fanahashi, Y. Arita [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2000. — Vol. 20. — P. 1595–1599.

19. 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. — P. 930–1935.

20. 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.

21. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population [Text] / R. S. Lindsay, T. Funahashi, R. L. Hanson [et al.] // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 57–58.

22. Plasma adiponectin is an independent predictor of type 2 diabetes in Asian Indians [Text] / C. Snehalatha, B. Mukesh, M. Simon [et al.] // Diabetes Care — 2003. — Vol. 26. — P. 3226–3229.

23. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus [Text] / J. Spranger, A. Kroke, M. Mohlig [et al.] // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 226–228.

24. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study [Text] / B. B. Duncan, M. I. Schmidt, J. S. Pankow [et al.] // Diabetes. — 2004. — Vol. 53. — P. 2473–2478.

25. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis [Text] / N. Sattar, G. Wannamethee, N. Sarwar [et al.] // Circulation. — 2006. — Vol. 114. — P. 623–629.

26. Hypoadiponectinemia is associated with progression toward type 2 diabetes and genetic variation in the ADIPOQ gene promoter [Text] / P. E. Schwarz, G. W. Towers, S. Fischer [et al.] // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29. — P. 1645–1650.

27. Associations of adiponectin levels with incident impaired glucose metabolism and type 2 diabetes in older men and women: The Hoorn Study [Text] / M. B. Snijder, R. J. Heine, J. C. Seidell [et al.] // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29. — P. 2498–2503.

28. Serum adiponectin is a predictor of coronary heart disease: a populationbased 10-year follow-up study in elderly men [Text] / J. Frystyk, C. Berne, L. Berglund [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2007. — Vol. 92. — P. 571–576.

29. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease [Text] / Y. Nakamura, K. Shimada, D. Fukuda [et al.] // Heart. — 2004. — Vol. 90. — P. 528–533.

30. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men [Text] / T. Pischon, C. J. Girman, G. S. Hotamisligil [et al.] // J.A.M.A. — 2004. — Vol. 291. — P. 1730–1737.

31. Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients [Text] / A. S. Lihn, T. Ostergard, B. Nyholm [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol. — 2003. — Vol. 284. — P. 443–448.

32. Exaggerated early insulin release and insulin resistance in diabetes-prone population: a metabolic comparison of Pima Indians and Caucasians [Text] / S. Lillioja, B. L. Nyomba, M. F. Saad [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 1991. — Vol. 73. — P. 866–876.

33. *Stefan, N.* Adiponectin — its role in metabolism and beyond [Text] / N. Stefan, M. Stumvoll // Horm. Metabol. Res. — 2002. — Vol. 43. — P. 469–474.

34. *Saltiel, A. R.* You are what you secrete [Text] / A. R. Saltiel // Nat. Med. — 2001. — Vol. 7. — P. 887–888.

35. *Spiegelman, B. M.* Obesity and the regulation of energy balance [Text] / B. M. Spiegelman, J. S. Flier // Cell. — 2001. — Vol. 104. — P. 531–543.

36. *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.

37. Genomic structure and mutations in adiposespecific gene, adiponectin [Text] / M. Takahashi, Y. Arita, K. Yamagata [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metabol. Disord. — 2000. — Vol. 24. — P. 861–868.

38. 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.

39. Association of the +45 T > G and +276 G > 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.

40. Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes [Text] / M. Stumvoll, O. Tschritter, A. Fritsche [et al.] // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 37–41.

41. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population [Text] / K. Hara, P. Boutin, Y. Mori [et al.] // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 536–540.

42. Mutations in the adiponectin gene in lean and obese subjects from the Swedish obese subjects cohort [Text] / O. Ukkola, E. Ravussin, P. Jacobson [et al.] // Metabolism. — 2003. — Vol. 52. — P. 881–884.

43. 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. Mol. Genet. — 2002. — Vol. 11. — P. 2607–2614.

44. Adiponectin gene polymorphisms and adiponectin levels are independently associated with the development of hyperglycemia during a 3-year period: the epidemiologic data on the insulin resistance syndrome prospective study [Text] / F. Fumeron, R. Aubert, A. Siddiq [et al.] // Diabetes. — 2004. — Vol. 53. — P. 1150–1157.

45. Biethnic comparisons of autosomal genomic scan for loci linked to plasma adiponectin in populations of Chinese and Japanese origin [Text] / L. M. Chuang, Y. F. Chiu, W. H. Sheu [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2004. — Vol. 89. — P. 5772–5778.

46. *Zacharova, J.* The common polymorphisms (single nucleotide polymorphism [*SNP*] *+45* and *SNP +276*) of the adiponectin gene predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the STOP-NIDDM Trial [Text] / J. Zacharova, J. L. Chiasson, M. Laakso // Diabetes. — 2005. — Vol. 65. — P. 274–281.

47. Значение однонуклеотидных полиморфизмов +45 T/G гена адипонектина (ADIPOQ) в формировании риска сахарного диабета 2 типа [Текст] / Ю. И. Караченцев, М. Ю. Горшунская, Л. А. Атраментова [и др.] // Пробл. эндокрин. патол. — 2010. — № 4. — С. 5–13.

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 та медичної генетики. — 2010. — С. 195–199.

49. Поліморфізм гена, кодуючого адипонектин (*+276 G > T ADIPOQ*), та експресія інсулінорезистентного стану у хворих на цукровий діабет 2 типу [Текст] / Ю. І. Караченцев, М. Ю. Горшунська, Л. О. Атраментова [та ін.] // Пробл. ендокрин. патол. — 2011. — № 2. — С. 68–78.

50. Сравнительный анализ методов определения гликозилированного гемоглобина [Текст] / М. Н. Гришин, В. А. Галенок, А. Т. Мазовецкий [и др.] // Лаб. дело. — 1988. — № 2. — С. 19–23.

51. *Duncombe, W. C.* The colorimetric micro-determination of long-chain fatty acids [Text] / W. C. Dumcombe // Biochem. J. — 1963. — Vol. 188, № 1. — P. 7–10.

52. *Колб, В. Г.* Клиническая биохимия [Текст] / В. Г. Колб, В. С. Камышников. — Минск, 1982. — С. 29–31.

53. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-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.

54. 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.

55. 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.

56. *Бююль, А.* SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей [Текст] / Пер. с нем. А. Бююль, П. Цефель. — СПб.: ООО «ДиаСофтЮП», 2005. — 608 с.

57. *Атраментова, Л. О.* Статистичні методи в біології [Текст]: підручник / Л. О. Атраментова, О. М. Утєвська. — Х.: ХНУ ім. В. Н. Каразіна, 2007. — 288 с.

58. *Oh, D. K.* Adiponectin in health and disease [Text] / D. K. Oh, T. Ciaraldi, R. R. Ciaraldi // Diabetes. Obes. Metabol. — 2007. — Vol. 9. — P. 282–289.

59. *Kahn, B. B.* Obesity and insulin resistance [Text] / B. B. Kahn, J. S. Tlier // J. Clin. Invest. — 2000. — Vol. 106. — P. 473–481.

60. *Bogan, J. S.* Two compartments for insulin-stimulated exocytosis in 3T3-L1 adipocytes defined by endogenous ACRP30 and GLUT4 [Text] / J. S. Bogan, H. F. Lodish // J. Cell. Biol. — 1999. — Vol. 146. — P. 609–620.

61. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue [Text] / C. M. Halleux, M. Takahashi, M. L. Delporte [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2001. — Vol. 288. — P. 1102–1107.

62. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes [Text] / M. Fasshauer, J. Klein, S. Neumann [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2002. — Vol. 290. — P. 1084–1089.

63. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects [Text] / J. G. Yu, S. Javorschi, A. L. Hevener [et al.] // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 2968–2974.

64. PPAR(gamma)2 gene Pro12Ala polymorphism may influence serum level of an adipocyte-derived protein, adiponectin, in the Japanese population [Text] / Y. Yamamoto, H. Hirose, K. Miyashita [et al.] // Metabolism. — 2002. — Vol. 51. — P. 1407–1409.

65. Insulin resistance influences the association of adiponectin levels with diabetes incidence in two population-based cohorts: the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA) S4/F4 study and the Framingham Offspring Study [Text] / M. F. Hivert, L. M. Sullivan, P. Shrader [et al.] // Diabetologia. — 2011. — Vol. 54. — P. 1019–1024.

66. *DeFronzo, R. A.* Insulin resistance, lipotoxity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009 [Text] / R. A. DeFronzo // Diabetologia. — 2010. — Vol. 53. — P. 1270–1287.

67. *Kohen-Avramoglu, R.* Emergence of the metabolic syndrome in childhood: an epidemiological overview and mechanistic link to dyslipidemia [Text] / R. Kohen-Avramoglu, A. Theriault, K. Adeli // Clin. Biochem. — 2003. — Vol. 36. — P. 413–420.

68. Human serum adiponectin levels are not under short-term negative control by free fatty acids in vivo [Text] / H. Staiger, O. Tschritter, C. Kausch [et al.] // Horm. Metabol. Res. — 2002. — Vol. 34. — P. 601–603.

69. Acute regulation of adiponectin by free fatty acids [Text] / E. L. Bernstein, P. Koutkia, K. Ljungquist [et al.] // Metabolism. — 2004. — Vol. 53. — P. 790–793.

70. Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in ederly type 2 diabetic subjects [Text] / T. Tsunekawa, T. Hayashi, Y. Suzuki [et al.] // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 285–289.

71. Efficacy of glimepiride on insulin resistance, adipocytokines, and atherosclerosis [Text] / K. Koshiba, N. Masahiro, Y. Yutaka [et al.] // J. Med. Invest. — 2006. — Vol. 53. — P. 87–94.