

Патогенетическое значение однонуклеотидных полиморфизмов гена рецептора к глюкозозависимому инсулиноотропному полипептиду в развитии нарушений углеводного обмена при ожирении

© Скуратовская Д.А.¹, Василенко М.А.¹, Фаттахов Н.С.¹, Кириенкова Е.В.¹, МIRONЮК Н.И.², Затолокин П.А.^{1,2}, Литвинова Л.С.¹

¹ФГАОУ ВО Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград

²Областная клиническая больница Калининградской области, Калининград

Цель. Поиск ассоциации полиморфизмов rs2302382 и rs8111428 гена GIPR с повышенным риском развития сахарного диабета 2 типа (СД2) при абдоминальном ожирении.

Материалы и методы. Обследовано 163 пациента с абдоминальным ожирением (ИМТ $39,5 \pm 8,3$ кг/м², возраст $44,7 \pm 8,9$ лет, 61 мужчина, 102 женщины), из них 72 – с СД2 (ИМТ $43,70 \pm 9,32$ кг/м², возраст $46,5 \pm 10,1$ лет, 29 мужчин, 43 женщины) и 91 без нарушений углеводного обмена (ИМТ $36,13 \pm 6,72$ кг/м², $43,93 \pm 8,35$ лет, 32 мужчины, 59 женщин). Контрольную группу составили 109 условно здоровых добровольцев (ИМТ $22,6 \pm 2,7$ кг/м², $39,5 \pm 7,6$ лет, из них 66 мужчин и 43 женщины). Изучение генотипов осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Уровни инсулина и С-пептида в сыворотке оценивали методом ELISA.

Результаты. Выявлена ассоциация генотипа AA полиморфизма rs2302382 гена GIPR с повышенным риском развития СД2 при абдоминальном ожирении, а генотипа СА – с пониженным. Сывороточные уровни инсулина и С-пептида повышены у лиц с абдоминальным ожирением с СД2 ($56,27$ ($55,49–58,41$) мкЕД/мл) и ($2,04$ ($1,37–2,85$) нг/мл, $p < 0,05$); у пациентов с ожирением без СД2 ($22,73$ ($19,07–25,76$) мкЕД/мл) и ($0,73$ ($0,53–1,03$) нг/мл, $p < 0,05$), являющихся носителями генотипа СА полиморфизма rs2302382 гена GIPR. У всех групп обследованных лиц ассоциаций полиморфизма rs8111428 гена GIPR с повышенным риском развития СД2 при ожирении не обнаружено.

Заключение. У пациентов с абдоминальным ожирением, являющихся носителями генотипа СА полиморфизма rs2302382 гена GIPR, ассоциированного с пониженным риском развития СД2 при ожирении, содержание инсулина и С-пептида в сыворотке повышалось по сравнению с носителями генотипа СС.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; инкретины; абдоминальное ожирение; полиморфизм; GIPR; инсулин; С-пептид

Pathogenetic significance of single nucleotide polymorphisms in the gastric inhibitory polypeptide receptor gene for the development of carbohydrate metabolism disorders in obesity

Daria A. Skuratovskaia¹, Maria A. Vasilenko¹, Nikolai S. Fattakhov¹, Elena V. Kirienkova¹, Natalia I. Mironyuk², Pavel A. Zatolokin^{1,2}, Larisa S. Litvinova²

¹Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

²Kaliningrad Regional Hospital, Kaliningrad, Russia

Aim. To investigate the association of the GIPR gene polymorphisms rs2302382 and rs8111428 with increased risk of type 2 diabetes mellitus and abdominal obesity.

Materials and methods. The study involved 163 patients with abdominal obesity (BMI, 39.5 ± 8.3 kg/m²; age, 44.7 ± 8.9 years; men, 61; women, 102), 72 with type 2 diabetes mellitus (BMI, 43.70 ± 9.32 kg/m²; age, 46.5 ± 10.1 years; men, 29; women, 43) and 91 patients without carbohydrate metabolism disorders (BMI, 36.13 ± 6.72 kg/m²; age, 43.93 ± 8.35 years; men, 32; women 59). The control group comprised 109 relatively healthy volunteers (BMI, 22.6 ± 2.7 kg/m²; age, 39.5 ± 7.6 years; men, 66; women, 43). Genotypes were analysed by real-time PCR and serum insulin and C-peptide levels were evaluated by ELISA.

Results. The AA genotype in the rs2302382 polymorphism of GIPR was associated with an increased risk for type 2 diabetes mellitus in abdominal obesity and the CA genotype was associated with a reduced risk. In individuals with abdominal obesity and type 2 diabetes mellitus carrying the CA genotype in rs2302382 polymorphism of GIPR, serum insulin and C-peptide levels were elevated to 56.27 mU/L ($55.49–58.41$ mU/L) and 2.04 ng/ml ($1.37–2.85$ ng/ml), respectively ($p < 0.05$). In obese patients

with the same genotype and without type 2 diabetes, serum insulin levels and C-peptide levels were 22.73 mU/L (19.07–25.76 mU/L) and 0.73 ng/ml (0.53–1.03 ng/ml), respectively ($p < 0.05$). The GIPR rs8111428 polymorphism was not associated with increased risk of type 2 diabetes mellitus in obesity for any of the groups examined.

Conclusion. Serum insulin and C-peptide levels were increased in patients with abdominal obesity who were carriers of the CA genotype in the rs2302382 polymorphism of GIPR, which is associated with a decreased risk of type 2 diabetes mellitus in obesity compared with the CC genotype.

Keywords: diabetes mellitus type 2; incretins; abdominal obesity; polymorphism; GIPR; insulin; C-peptide

Абдоминальное ожирение (АО) и сахарный диабет 2 типа (СД2) занимают лидирующие позиции среди распространенности хронических заболеваний [1]. Известно, что отягощенная наследственность является основным фактором риска развития СД2 [2]. Выявление пациентов с предрасположенностью к АО и СД2 имеет большую клиническую значимость, поскольку эти заболевания могут быть обратимыми, и при своевременном лечении можно добиться исчезновения или уменьшения выраженности основных проявлений.

На продукцию инсулина, помимо постпрандиальной стимуляции глюкозой, влияют гормоны желудочно-кишечного тракта — инкретины [3]. Глюкозозависимый инсулинопотропный полипептид (GIP), одной из основных функций которого является стимуляция секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы в ответ на пероральное поступление жиров и углеводов, секретируется К-клетками тонкого кишечника, преимущественно в двенадцатиперстной и тощей кишке [4].

Эффекты инкретина реализуются путем активации G-зависимого рецептора инкретина (GIPR) [4], присутствующего в большинстве тканей человека [5], в том числе поджелудочной железе и эпителии кишечника. Согласно данным научной периодики, у пациентов с СД2 снижается секреция инсулина, стимулированная питательными веществами [6]. Многочисленные исследования направлены на изучение причин нарушения секреции инкретинов или снижения чувствительности рецепторов к ним при нарушениях углеводного обмена [7]. Так, доклинические исследования показали, что снижение ответа на терапию GIP может быть вызвано пониженной экспрессией или дефектами его рецептора [8]. В связи с вышесказанным, в фокус нашего внимания попали однонуклеотидные полиморфизмы гена GIPR, локализованные в интронном участке (rs2302382 в интроне 1) и в области предполагаемого промотора — 5'-нетранслируемой области (5'-UTR rs8111428) [9], которые в значительной степени могут влиять на активность этого гена.

Цель

Таким образом, целью исследования явился поиск ассоциаций полиморфизмов rs2302382 и rs8111428 гена GIPR с повышенным риском развития СД2 при ожирении, а также оценка взаимосвязи вариантов генотипов изучаемых полиморфизмов с сывороточными уровнями инсулина и С-пептида у больных ожирением в славянской популяции Калининградской области, в зависимости от состояния углеводного обмена.

Материалы и методы

В исследование были включены 163 пациента (61 мужчина, 102 женщины) с ожирением алиментарно-конституционального характера с абдоминальным типом локализации. Пациенты были разделены на две исследуемые группы: группа 1 — 72 пациента с АО (индекс массы тела (ИМТ) $43,70 \pm 9,32$ кг/м², возраст $46,5 \pm 10,1$ лет, 29 мужчин, 43 женщины), страдающие СД2; группа 2 — 91 пациент с АО (ИМТ $36,13 \pm 6,72$ кг/м², $43,93 \pm 8,35$ лет, 32 мужчины, 59 женщин) без СД2. Наличие СД2 и АО устанавливалось на основании детального клинико-инструментального обследования в условиях специализированного стационара, руководствуясь критериями диагностики сахарного диабета и других типов гипергликемии Всемирной организации здравоохранения (1999–2013) [10].

В контрольную группу были включены 109 условно здоровых добровольцев с нормальными антропометрическими и биохимическими показателями (ИМТ $22,6 \pm 2,7$ кг/м², $39,5 \pm 7,6$ лет, из них 66 мужчин и 43 женщины). Все группы обследованных лиц были сопоставимы по возрастным и гендерным характеристикам и принадлежали к группе славянских популяций. Со всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на исследование. Разрешение на проведение исследования получено в локальном этическом комитете (протокол №4 заседания Локального этического комитета Инновационного парка БФУ им. И. Канта от 23 октября 2013 года).

Материалом для исследования служила венозная кровь, из которой были выделены образцы геномной ДНК с использованием коммерческих наборов «ДНК-Экстрен-1» согласно протоколу производителя (ЗАО «Синтол»). Генотипирование проводилось методом ПЦР в режиме реального времени с использованием амплификатора LightCycler 480 Instrument II («Roche», Швейцария) и наборов для определения полиморфизмов rs2302382 и rs8111428 гена GIPR (ЗАО «Синтол»). Протокол ПЦР состоял из следующих этапов: нагрев реакционной смеси при 95°C — 3 мин и амплификация в течение 40 циклов в следующем режиме: 95°C — 15 сек, 63°C — 40 сек.

Биохимические показатели (сывороточные уровни глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП)) определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Furuno CA-180 («Furuno Electric Company», Япония) с использованием тест-систем DiaSys («DiaSys Diagnostic Systems», Германия).

Таблица 1

Основные биохимические показатели исследуемых групп, Ме (Q1–Q3)

Показатели	Показатели исследуемых групп		
	Контрольная группа Группа 1; n=109	Пациенты с АО, страдающие СД2 Группа 2; n=76	Пациенты с АО без СД2 Группа 3; n=81
Глюкоза (3,9–6,4), ммоль/л	5,23 (4,90–5,45)	7,80 (6,64–10,39) $p_{1-2}=0,001^*$	5,77 (5,34–6,11) $p_{2-3}=0,015^*$ $p_{1-3}=0,001^*$
Холестерин (до 5,2), ммоль/л	4,89 (4,42–5,20)	5,05 (4,26–5,95) $p_{1-2}=0,211$	4,40 (3,39–4,92) $p_{2-3}=0,021^*$ $p_{1-3}=0,048^*$
ЛПВП-ХС (0,78–2,2), ммоль/л	1,42 (1,23–1,73)	1,09 (0,88–1,15) $p_{1-2}=0,008^*$	1,17 (0,96–1,33) $p_{2-3}=0,769$ $p_{1-3}=0,049^*$
ЛПНП-ХС (до 3,4), ммоль/л	2,69 (2,36–2,95)	2,92 (2,31–3,39) $p_{1-2}=0,286$	2,45 (1,85–2,84) $p_{2-3}=0,101$ $p_{1-3}=0,337$
Триглицериды (до 2,43), ммоль/л	0,71 (0,56–0,99)	1,62 (1,12–2,04) $p_{1-2}<0,001^{**}$	1,10 (0,77–1,81) $p_{2-3}=0,063$ $p_{1-3}=0,118$
НОМА-IR, усл. ед.	1,17 (0,79–1,65)	12,4 (9,7–23,5)* $p_{1-2}=0,003^*$	2,23 (1,08–13,84) $p_{1-3}=0,043^*$ $p_{2-3}=0,014^*$

Примечание: * – $p<0,05$, ** – $p<0,001$, значимость определена при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни для двух несвязанных выборок

Таблица 2

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2302382 гена GIPR в исследуемых группах

Полиморфизм rs2302382	Распределение частот генотипов, %			Распределение частот аллелей, %	
	CC	CA	AA	C	A
Контрольная группа Группа 1 (n=109)	56,0	41,2	2,8	77,3	22,7
Пациенты с АО, страдающие СД2 Группа 2 (n=76)	64,5 $p_{1-2}=0,27$ $\chi^2=1,19$	27,6 $p_{1-2}=0,049^*$ $\chi^2=3,82$	7,9 $p_{1-2}=0,049^*$ $\chi^2=3,86$	78,3 $p_{1-2}=0,82$ $\chi^2=0,05$	21,7
Пациенты с АО без СД2 Группа 3 (n=81)	56,8 $p_{1-3}=0,96$ $\chi^2=0,01$ $p_{2-3}=0,32$ $\chi^2=0,97$	40,7 $p_{1-3}=0,89$ $\chi^2=0,02$ $p_{2-3}=0,08$ $\chi^2=2,99$	2,5 $p_{1-3}=0,77$ $\chi^2=0,08$ $p_{2-3}=0,12$ $\chi^2=2,39$	77,2 $p_{1-3}=0,97$ $\chi^2=0,01$ $p_{2-3}=0,81$ $\chi^2=0,06$	22,8%

Примечание: * – $p<0,05$. При исследовании полиморфизма rs8111428 гена GIPR распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга во всех группах обследуемых: здоровые добровольцы ($\chi^2=2,36$, $p=0,07$), больные АО с СД2 ($\chi^2=0,01$, $p=0,96$) и пациенты с АО без СД ($\chi^2=0,48$, $p=0,49$).

Для оценки инсулинорезистентности рассчитывали индекс НОМА-IR по формуле: $\text{НОМА-IR} = (\text{Инс} \times \text{Гл}) / 22,5$, где Инс – инсулин (мкЕд/мл); Гл – глюкоза сыворотки натощак (ммоль/л). Сывороточные уровни инсулина и С-пептида определяли методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе Lazurite при помощи тест-систем DRG® Insulin ELISA (EIA-2935) и DRG® C-Peptide ELISA (EIA-1293).

Статистическая обработка полученных результатов была осуществлена с помощью программы Statistica 10. Проверку на соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга, а также сравнение частот аллелей и генотипов в выборках проводили с применением критерия χ^2 , принимая уровень статистической значимости за 95% ($p<0,05$). Об ассоциации аллелей или генотипов (частоты которых в группах обследуемых достоверно отличались) с риском развития СД2 судили по величине отношения шансов (OR) с 95% доверитель-

ным интервалом (95% CI). Значения OR рассчитывали с помощью программы «Калькулятор для расчета отношения шансов» (http://gen-exp.ru/calculator_or.php). Ассоциация с высоким риском определялась, если значение OR было больше ($>$) 1, соответственно, при величине OR меньше ($<$) 1 аллель или генотип был ассоциирован с низким риском развития СД2 при АО.

Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. При соответствии нормальному закону распределения признака в исследуемых выборках проверку гипотезы о равенстве средних выборочных величин осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента. В случае отсутствия согласия данных с нормальным распределением для оценки различий между независимыми выборками применяли ранговый критерий Манна-Уитни. Наличие связи между изучаемыми показателями проводили с использованием кор-

Таблица 3

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs8111428 гена GIPR в исследуемых группах

Полиморфизм rs8111428	Распределение частот генотипов, %			Распределение частот аллелей, %	
	CC	CA	AA	C	A
Контрольная группа Группа 1 (n=109)	57,8	40,4	1,8	78	22
Пациенты с АО, страдающие СД2 Группа 2 (n=76)	69,7 $p_{1,2}=0,09$ $\chi^2=2,73$	27,6 $p_{1,2}=0,07$ $\chi^2=3,19$	2,6 $p_{1,2}=0,71$ $\chi^2=0,13$	83,6 $p_{1,2}=0,19$ $\chi^2=0,76$	16,4
Пациенты с АО без СД2 Группа 3 (n=81)	64,2 $p_{1,3}=0,37$ $\chi^2=0,80$ $p_{2,3}=0,46$ $\chi^2=0,54$	33,3 $p_{1,3}=0,32$ $\chi^2=0,98$ $p_{2,3}=0,43$ $\chi^2=0,60$	2,5 $p_{1,3}=0,76$ $\chi^2=0,09$ $p_{2,3}=0,94$ $\chi^2=0,01$	80,9 $p_{1,3}=0,49$ $\chi^2=0,47$ $p_{2,3}=0,53$ $\chi^2=0,39$	19,1

Примечание: * – $p<0,05$

реляционного анализа по методу Спирмена. Различия считались достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты и обсуждения

Для детальной характеристики пациентов, включенных в исследование, были исследованы биохимические показатели углеводного и липидного обменов (табл. 1). Отмечен ожидаемо высокий уровень глюкозы в группе пациентов с АО, страдающих СД2. Следует отметить, что показатели липидного обмена не выходили за пределы референсных значений в обеих группах с АО.

При исследовании однонуклеотидного полиморфизма rs2302382 гена GIPR было установлено, что распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга: в контрольной группе ($\chi^2=2,51$, $p=0,11$), больных АО с СД2 ($\chi^2=3,45$, $p=0,06$) и группе пациентов с АО без СД2 ($\chi^2=4,21$, $p=0,06$). Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs2302382 гена GIPR представлено в табл. 2.

Сравнительный анализ распределений частот аллелей и генотипов больных АО с СД2 и группы здоровых добровольцев показал ассоциацию генотипа AA полиморфизма rs2302382 гена GIPR с повышенным риском развития СД2 при АО (OR=3,03, 95% CI: 0,73–12,51, $p=0,049$). Vogel C. и соавт. (2009) была выявлена взаимосвязь между полиморфизмом rs2302382 гена GIPR с ожирением, тогда как другие исследователи эту ассоциацию не обнаружили [12]. Учитывая противоречивые данные научной периодики, нами было оценено распределение частот аллелей и генотипов в группе пациентов с АО без нарушений углеводного обмена. Выявлено, что генотип CA встречался чаще у пациентов с АО без СД2 и в контроле по сравнению с группой больных АО, страдающих СД2. Установлена взаимосвязь генотипа CA полиморфизма rs2302382 гена GIPR с пониженным риском развития СД2 при АО (OR=0,54, 95% CI: 0,29–1,02, $p=0,049$).

При исследовании полиморфизма rs8111428 гена GIPR распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга во всех группах обследуемых: здоровые добровольцы ($\chi^2=2,36$, $p=0,07$), больные АО с СД2 ($\chi^2=0,01$, $p=0,96$) и пациенты с АО без СД2 ($\chi^2=0,48$, $p=0,49$). Распределение частот аллелей и ге-

типов полиморфизма rs8111428 гена GIPR представлены в табл. 3.

Как уже упоминалось, основная роль GIP заключается в глюкозозависимой стимуляции продукции инсулина [6]. Кроме того, GIP обладает способностью регулировать секреторную активность β -клеток натощак [15]. Доказано, что снижение «инкретинового эффекта» является ранней характеристикой СД2 [6]. Исследованиями многих авторов выявлена значительная лиганднезависимая или базальная активность рецептора GIPR, что может играть важную роль в регуляции уровня глюкозы в крови [13–16]. Предполагают, что о функциональной роли GIPR можно судить не только по постпрандиальной секреции гормонов поджелудочной железы (инсулина и С-пептида), а также и по их уровням натощак, что косвенно может отражать базальную активность GIPR [13, 14, 15]. Физиологическое значение такой конститутивной активности рецептора не совсем понятно, однако известно, что полиморфные варианты GIPR могут способствовать изменению его базальной активности [17]. В частности, установлено влияние полиморфизмов гена GIPR на изменение уровня С-пептида в сыворотке крови, что предполагает важную роль конститутивной активности GIPR в регуляции показателей углеводного обмена [15].

В связи с этим, на следующем этапе исследования мы предприняли попытку выявить взаимосвязь

Таблица 4

Содержание гормонов поджелудочной железы: С-пептида и инсулина в сыворотке крови больных ожирением, Me (Q1–Q3)

Исследуемые группы	Исследуемые показатели	
	С-пептид, нг/мл	Инсулин, мкЕД/мл
Контрольная группа Группа 1 (n=109)	0,65 (0,50–0,78)	18,63 (10,93–20,70)
Пациенты с АО, страдающие СД2 Группа 2 (n=76)	1,65 (1,04–2,63) $p_{1,2}=0,001^*$	39,15 (25,41–56,01) $p_{1,2}=0,010^*$
Пациенты с АО без СД2 Группа 3 (n=81)	0,57 (0,41–0,82) $p_{1,3}=0,011^*$ $p_{2,3}<0,001^{**}$	8,83 (3,11–18,38) $p_{1,3}=0,010^*$ $p_{2,3}<0,001^{**}$

Примечание: * – $p<0,05$, ** – $p<0,001$, значимость определена при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни для двух несвязанных выборок

Таблица 5

Сывороточный уровень С-пептида в зависимости от генотипа полиморфизма rs2302382 гена GIPR у больных ожирением, Ме (Q1-Q3)

Сывороточный уровень С-пептида, нг/мл			
Варианты генотипов	CC	CA	AA
Контрольная группа (n=109)	0,70 (0,49–0,80)	0,65 (0,50–0,77) $p_{1-2}=0,670$	0,67 (0,41–0,72) $p_{1-3}=0,207$ $p_{2-3}=0,279$
Пациенты с АО, страдающие СД2 (n=76)	1,71 (1,41–2,66)	2,04 (1,37–2,85) $p_{1-2}=0,048^*$	1,80 (0,98–3,32) $p_{1-3}=0,845$ $p_{2-3}=0,841$
Пациенты с АО без СД2 (n=81)	0,49 (0,31–0,57)	0,73 (0,53–1,03) $p_{1-2}=0,041^*$	0,61 (0,42–0,89) $p_{1-3}=0,0117$ $p_{2-3}=0,191$

Примечание: * - $p < 0,05$, значимость определена при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни для двух несвязанных выборок

Таблица 6

Сывороточный уровень инсулина в зависимости от генотипа полиморфизма rs2302382 гена GIPR у больных ожирением, Ме (Q1-Q3)

Сывороточный уровень инсулина, мкЕД/мл			
Варианты генотипов	CC	CA	AA
Контрольная группа (n=109)	18,97 (16,81–21,10)	18,15 (14,22–23,07) $p_{1-2}=0,842$	17,29 (15,33–21,76) $p_{1-3}=0,487$ $p_{2-3}=0,672$
Пациенты с АО, страдающие СД2 (n=76)	38,46 (16,60–45,01)	56,27 (55,49–58,41) $p_{1-2}=0,019^*$	26,62 (17,32–71,69) $p_{1-3}=0,794$ $p_{2-3}=0,248$
Пациенты с АО без СД2 (n=81)	2,43 (1,05–11,93)	22,73 (19,07–25,76) $p_{1-2}=0,011^*$	16,07 (3,65–22,84) $p_{1-3}=0,143$ $p_{2-3}=0,699$

Примечание: * - $p < 0,05$, значимость определена при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни для двух несвязанных выборок

между полиморфными вариантами гена *GIPR* (rs2302382 и rs8111428) с содержанием гормонов поджелудочной железы – С-пептида и инсулина у больных ожирением, в зависимости от наличия/отсутствия СД2. Результаты оценки содержания гормонов поджелудочной железы: С-пептида и инсулина в сыворотке крови больных ожирением представлены в табл. 4.

Нами обнаружено повышение сывороточного содержания С-пептида у носителей генотипа *CA* полиморфизма rs2302382 гена *GIPR* по сравнению с аналогичными показателями носителей генотипа *CC* (как у пациентов с АО с СД2, так и без него) ($p < 0,05$) (табл. 5). Контрольная группа была однородной по исследуемому показателю, вне зависимости от варианта генотипа полиморфизма rs2302382 гена *GIPR*.

При анализе сывороточного уровня инсулина, в зависимости от варианта генотипа полиморфизма rs2302382 гена *GIPR*, оказалось, что уровень инсулина в группе пациентов с АО с СД2, имеющих генотип *CA*, превышал таковой у пациентов, имеющих генотип *CC* (табл. 6).

Аналогичная статистика прослеживалась для группы больных АО без СД2: уровень инсулина был значимо выше у лиц, являющихся носителями генотипа *CA* полиморфизма rs2302382 гена *GIPR*, по сравнению с носителями генотипа *CC* (см. табл. 6).

Сывороточное содержание С-пептида и инсулина во всех группах обследуемых лиц, ранжированных по вариантам генотипов полиморфизма rs8111428 гена *GIPR*, было сопоставимым (табл. 7, 8).

Таким образом, нами установлена ассоциация генотипа *AA* однонуклеотидного полиморфизма rs2302382 гена *GIPR* с повышенным риском развития СД2 при АО, генотипа *CA* – с пониженным. У всех обследованных лиц с АО, являющихся носителями генотипа *CA* полиморфизма rs2302382 гена *GIPR*, наблюдалось повышение сывороточных уровней гормонов поджелудочной железы – инсулина и С-пептида.

Принимая во внимание выявленную ассоциацию этого же генотипа с пониженным риском развития СД2 при АО, мы можем предположить, что полиморфизм rs2302382 гена *GIPR* оказывает воздействие на передачу сигнала, опосредованного инкретином. Поскольку полиморфизм rs2302382 гена *GIPR* находится в первом интроне в предполагаемой регуляторной области [9], можно предположить, что ассоциированные генотипы оказывают свое влияние на секрецию инсулина через регуляцию транскрипции гена инкретинового рецептора – *GIPR*.

Заключение

1. Генотип *AA* полиморфизма rs2302382 гена *GIPR* ассоциирован с повышенным риском развития СД2 при абдоминальном ожирении, тогда как генотип *CA* – с пониженным.
2. Сывороточные уровни инсулина и С-пептида повышены у пациентов с абдоминальным ожирением, имеющих генотип *CA* полиморфизма rs2302382

Таблица 7

Сывороточный уровень С-пептида в зависимости от генотипа полиморфизма rs8111428 гена GIPR у больных ожирением, Ме (Q1-Q3)

Сывороточный уровень С-пептида, нг/мл			
Варианты генотипов	AA	AG	GG
Контрольная группа (n=109)	0,69 (0,50–0,80)	0,65 (0,64–0,91) p ₁₋₂ =0,695	0,72 (0,59–1,01) p ₁₋₃ =0,712 p ₂₋₃ =0,688
Пациенты с АО, страдающие СД2 (n=76)	1,94 (1,60–2,71)	1,40 (1,01–2,50) p ₁₋₂ =0,237	1,35 (0,92–1,51) p ₁₋₃ =0,191 p ₂₋₃ =0,926
Пациенты с АО без СД2 (n=81)	0,54 (0,41–0,80)	0,79 (0,42–0,82) p ₁₋₂ =0,330	0,78 (0,57–0,82) p ₁₋₃ =0,621 p ₂₋₃ =0,428

Примечание: * - p<0,05, значимость определена при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни для двух несвязанных выборок

Таблица 8

Сывороточный уровень инсулина в зависимости от генотипа полиморфизма rs8111428 гена GIPR у больных ожирением, Ме (Q1-Q3)

Сывороточный уровень инсулина, мкЕД/мл			
Варианты генотипов	AA	AG	GG
Контрольная группа (n=109)	18,80 (15,15–23,08)	19,02 (17,29–20,99) p ₁₋₂ =0,791	19,36 (12,96–19,90) p ₁₋₃ =1,000 p ₂₋₃ =0,883
Пациенты с АО, страдающие СД2 (n=76)	39,19 (23,20–48,70)	46,89 (15,78–55,83) p ₁₋₂ =0,402	28,62 (24,56–35,45) p ₁₋₃ =0,881 p ₂₋₃ =0,380
Пациенты с АО без СД2 (n=81)	3,54 (1,23–16,06)	18,71 (4,27–23,27) p ₁₋₂ =0,355	16,54 (8,09–18,21) p ₁₋₃ =0,563 p ₂₋₃ =0,422

Примечание: * - p<0,05, значимость определена при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни для двух несвязанных выборок

гена *GIPR*, по сравнению с лицами, являющимися носителями других генотипов.

- У всех групп обследованных лиц ассоциаций полиморфизма rs8111428 гена *GIPR* с повышенным риском развития СД2 при ожирении не установлено; выявлено также отсутствие ассоциаций вариантов генотипов полиморфизма rs8111428 гена *GIPR* с сывороточными уровнями инсулина и С-пептида.

Дополнительная информация

Финансирование исследования

Исследование выполнено в рамках субсидии на выполнение государственной работы «Организация проведения научных исследований» (№603), стипендии Президента РФ (СП-2254.2015.4) и программы «УМНИК» (№2919ГУ1/2014 код 0005018).

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов, связанных с рукописью.

Информация о вкладе каждого автора

Скуратовская Д.А. — анализ полученных данных, написание текста, обработка материалов, генотипирование методом ПЦР, статистическая обработка полученных результатов; Василенко М.А. — формирование баз данных пациентов, анализ антропометрических показателей; Фаттахов Н.С. — анализ биохимических показателей пациентов; Кириенкова Е.В. — анализ полученных данных, постановка иммуноферментного анализа; Миронюк Н.И. — включение и исключение пациентов, вошедших в исследование, диагностирование наличия сахарного диабета 2 типа; Затолокин П.А. — сбор биоматериала в ходе плановых лапароскопических операций; Литвинова Л.С. — анализ полученных данных, написание текста.

Список литературы | References

- World Health Organization - [cited 2016 May 8]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/ru>.
- Polychronakos C, Alriyami M. Diabetes in the post-GWAS era. *Nat Genet.* 2015;47(12):1373-1374. doi: 10.1038/ng.3453
- Wu T, Rayner CK, Horowitz M. Incretins. *Handb Exp Pharmacol.* 2016;233:137-171. doi: 10.1007/164_2015_9
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007;132(6):2131-2157. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.054
- UniProtKB - [cited 2016 May 8]. Available from: <http://www.uniprot.org/uniprot/P48546>.
- Nielsen ST, Janum S, Krogh-Madsen R, et al. The incretin effect in critically ill patients: a case-control study. *Crit Care.* 2015;19:402. doi: 10.1186/s13054-015-1118-z
- Al-Sabah S, Al-Fulaij M, Shaaban G, et al. The GIP receptor displays higher basal activity than the GLP-1 receptor but does not recruit GRK2 or arrestin3 effectively. *PLoS One.* 2014;9(9):e106890. doi: 10.1371/journal.pone.0106890

8. Yabe D, Seino Y. Incretin actions beyond the pancreas: lessons from knockout mice. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(6):946-953. doi: 10.1016/j.coph.2013.09.013
9. Vogel CI, Scherag A, Bronner G, et al. Gastric inhibitory polypeptide receptor: association analyses for obesity of several polymorphisms in large study groups. *BMC Med Genet*. 2009;10:19. doi: 10.1186/1471-2350-10-19
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск) // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – №1S – С. 1-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1S):1-112. (in Russ)] doi: 10.14341/DM20151S1-112
11. Онлайн-калькулятор для расчета отношения шансов – [Online-kal'kulyator dlya rascheta otnosheniya shansov (in Russ)] - [cited 2016 Aug 8]. Available from: http://gen-exp.ru/calculator_or.php
12. Souber J, Grothe J, Behm M, et al. Association of variants in gastric inhibitory polypeptide receptor gene with impaired glucose homeostasis in obese children and adolescents from Berlin. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(2):259-264. doi: 10.1530/EJE-10-0444
13. Gogebakan O, Osterhoff MA, Schuler R, et al. GIP increases adipose tissue expression and blood levels of MCP-1 in humans and links high energy diets to inflammation: a randomised trial. *Diabetologia*. 2015;58(8):1759-1768. doi: 10.1007/s00125-015-3618-4
14. Al-Sabah S. Molecular Pharmacology of the Incretin Receptors. *Med Princ Pract*. 2016;25 Suppl 1:15-21. doi: 10.1159/000433437
15. Almind K, Ambye L, Urhammer SA, et al. Discovery of amino acid variants in the human glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor: the impact on the pancreatic beta cell responses and functional expression studies in Chinese hamster fibroblast cells. *Diabetologia*. 1998;41(10):1194-1198. doi: 10.1007/s001250051051
16. Al-Sabah S, Al-Fulaij M, Shaaban G, et al. The GIP receptor displays higher basal activity than the GLP-1 receptor but does not recruit GRK2 or arrestin3 effectively. *PLoS One*. 2014;9(9):e106890. doi: 10.1371/journal.pone.0106890
17. Fortin JP, Schroeder JC, Zhu Y, et al. Pharmacological characterization of human incretin receptor missense variants. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;332(1):274-280. doi: 10.1124/jpet.109.160531

Информация об авторах [Authors Info]

Скуратовская Дарья Александровна [Daria S. Skuratovskaia]; адрес: 236041, г. Калининград, ул. Ал. Невского, 14 [address: 14, ul. Nevskogo, Kaliningrad, 236041 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8679-1135>; eLibrary SPIN: 8708-7851; e-mail: DariaSK@list.ru.

Василенко Мария Александровна, м.н.с. [Maria A. Vasilenko, junior research associate]; eLibrary SPIN: 1525-4854. Фаттахов Николай Сергеевич, аспирант [Nikolai S. Fattakhov, PhD candidate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6707-9727>; eLibrary SPIN: 9999-4968. Кириенкова Елена Витальевна, к.м.н., с.н.с. [Elena V. Kirienkova, MD, PhD, senior research associate]; eLibrary SPIN: 1872-0084. Миронюк Наталья Ивановна [Natalia I. Mironyuk, MD]. Затолокин Павел Анатольевич, к.м.н. [Pavel A. Zatolokin, MD, PhD]. Литвинова Лариса Сергеевна, д.м.н. [Larisa S. Litvinova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5231-6910>; eLibrary SPIN: 6703-3412; e-mail: larisalitvinova@yandex.ru.

Цитировать:

Скуратовская Д.А., Василенко М.А., Фаттахов Н.С., Кириенкова Е.В., Миронюк Н.И., Затолокин П.А., Литвинова Л.С. Патогенетическое значение однонуклеотидных полиморфизмов гена рецептора к глюкозозависимому инсулиноотропному полипептиду в развитии нарушений углеводного обмена при ожирении // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – №6. – С. 457-463. doi: 10.14341/DM7927

To cite this article:

Skuratovskaia DS, Vasilenko MA, Fattakhov NS, Kirienkova EV, Mironyuk NI, Zatolokin PA, Litvinova LS. Pathogenetic significance of single nucleotide polymorphisms in the gastric inhibitory polypeptide receptor gene for the development of carbohydrate metabolism disorders in obesity. *Diabetes mellitus*. 2016;19(6):457-463. doi: 10.14341/DM7927