

Анализ ассоциации полиморфных маркеров генов *ADIPOQ*, *ADIPOR1* и *ADIPOR2* с сахарным диабетом типа 2.

© 2014 г. Ходырев Д.С.^{1*}, Никитин А.Г.¹, Бровкин А.Н.¹, Лаврикова Е.Ю.¹, Лебедева Н.О.², Викулова О.К.², Шамхалова М.Ш.², Шестакова М.В.², Носиков В.В.¹, Аверьянов А.В.¹

¹ ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, г. Москва

(И.о. генерального директора Хабазов Р.И.)

² ФГБУ Эндокринологический научный центр, г. Москва

(Директор центра Дедов И.И.)

Изучение наследственной предрасположенности к многофакторным заболеваниям крайне важно для их диагностики и выбора оптимальной терапии. Большую практическую ценность представляет исследование полиморфных маркеров в генах-кандидатах, продукты которых вовлечены в патогенез многофакторного заболевания. Целью данной работы было изучение ассоциации полиморфных маркеров rs2241766 и rs1501299 гена *ADIPOQ*, rs2275737 и rs2275738 гена *ADIPOR1*, rs11061971 и rs16928751 гена *ADIPOR2* с развитием СД типа 2 в русской популяции. В исследование вошли группы по 500 человек больных сахарным диабетом типа 2 и здоровых индивидов без признаков заболевания.
РЕЗУЛЬТАТЫ: Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов указывает на ассоциацию с этим заболеванием полиморфного маркера rs11061971 гена *ADIPOR2*, в то время как для других полиморфных маркеров генов *ADIPOQ* и *ADIPOR1* не было обнаружено статистически значимой ассоциации. ВЫВОДЫ: На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что в русской популяции ген *ADIPOR2* ассоциирован с развитием СД типа 2, в то же время для генов *ADIPOQ* и *ADIPOR1* такая ассоциация отсутствует.

Ключевые слова: сахарный диабет 2, инсулинерезистентность, гаплотип, *ADIPOQ*, *ADIPOR1*, *ADIPOR2*

* dmkh008@gmail.com

Association of the polymorphisms of the *ADIPOQ*, *ADIPOR1* and *ADIPOR2* genes with type 2 diabetes.

© 2014 Khodyrev D.S.^{1*}, Nikitin A.G.¹, Brovkin A.N.¹, Lavrikova E.Y.¹, Lebedeva N.O.²,
Vikulova O.K.², Shamhalova M.Sh.², Shestakova M.V.², Nosikov V.V.¹, Averyanov A.V.¹

¹*Federal Research Clinical Center of Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia.*

²*Department of Pediatrics, Endocrinology Research Center, Moscow, Russia.*

The study of hereditary predisposition to multifactorial diseases is essential for diagnosis and selection of the optimal treatment. Great practical importance is the study of polymorphisms in candidate genes whose products are involved in the pathogenesis of multifactorial diseases. The aim of this study was to investigate the association of polymorphisms rs2241766 and rs1501299 gene ADIPOQ, rs2275737 and rs2275738 gene ADIPOR1, rs11061971 and rs16928751 gene ADIPOR2 with the development of type 2 diabetes in the Russian population. The study included a group of 500 people patients with type 2 diabetes and healthy individuals with no evidence of disease. RESULTS: Comparative analysis of the distribution of alleles and genotypes indicates an association with the disease gene polymorphic marker rs11061971 ADIPOR2, while for other polymorphic markers of genes ADIPOQ and ADIPOR1 there was no statistically significant association. CONCLUSIONS: Based on these data it can be concluded that the Russian population ADIPOR2 gene associated with the development of type 2 diabetes, at the same time for the genes ADIPOQ and ADIPOR1 no such association.

Keywords: *type 2 diabetes · adiponectin · insulin resistance · haplotype · ADIPOQ · ADIPOR1 · ADIPOR2.*

* dmkh008@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ. Сахарный диабет (СД) – это группа заболеваний обмена веществ характеризующихся стойким повышением уровня сахара в крови вследствие нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) количество больных СД неуклонно растет, особенно в промышленно развитых странах и к 2030 году СД станет седьмой по значимости причиной смерти, что представляет серьезную медико-социальную проблему во всем мире. Кроме того, последствия сахарного диабета включают долговременные поражения нарушения функций разных органов (ВОЗ, 1999г.). Самым распространенным типом диабета является СД типа 2, на который приходится до 90% всех случаев заболевания диабетом в мире. Этот тип диабета обычно развивается в зрелом возрасте и связан с ожирением, отсутствием физической активности и нездоровым питанием. В настоящее время ключевыми звеньями патогенеза СД типа 2 считают инсулинерезистентность (ИР), нарушение секреции инсулина, повышение продукции глюкозы печенью, а также наследственную предрасположенность и особенности образа жизни и питания, ведущие к ожирению. Своевременная диагностика СД типа 2 затрудняется тем, что в 50% случаев это заболевание не сопровождается никакими симптомами, и как следствие, развиваются различные осложнения диабета, которые зачастую уже на этапе постановки диагноза носят необратимый характер.

В настоящее время наследственность как фактор риска, существенно увеличивающий возможность проявления болезни, не вызывает сомнения. В связи с этим, изучение наследственной предрасположенности к СД типа 2 крайне важно для его диагностики и терапии. Для оценки роли наследственных факторов в развитии СД типа 2 большую практическую ценность представляет исследование полиморфных маркеров в генах-кандидатах, продукты которых вовлечены в патогенез многофакторного заболевания. Кроме того, стоит учитывать характерную полигению, свойственную СД типа 2, которая является результатом действия нескольких генетических локусов [1]. Различают две основные наследственные причины в формировании СД типа 2 – это генетические дефекты β -клеточной функции и генетические дефекты действия инсулина. В свою очередь генетический вклад можно разделить на два типа: гены, влияющие на развитие ИР в периферических тканях (мышцы, печень) и гены, связанные с нарушением развития, роста, пролиферации и функции β -клеток поджелудочной железы.

С целью поиска полезных генетических маркеров были выбраны гены адипонектина опосредованного пути, которые, как известно, связаны с нарушением толерантности к глюкозе, ИР, ожирением и СД типа 2. Генетические изменения в адипонектине (*ADIPOQ*) и рецепторе-1 и 2 адипонектина (*ADIPOR1* и *ADIPOR2*) могут оказывать действие на СД типа 2.

Адипонектин играет важную роль в регуляции уровней глюкозы и окислении жирных кислот. Продукт гена *ADIPOQ* (расположен на хромосоме 3q27) – белок адипонектин, вырабатывается клетками белой жировой ткани и относится к семейству коллектинов. Имеет гомологичное строение с коллагеном типа VIII и X и комплементом C1q и участвует в регуляции различных метаболических процессов, включая обмен глюкозы и распад жиров [2]. Низкая концентрация адипонектина в крови ассоциирована со снижением окисления липидов, увеличением концентрации триглицеридов и нарушением потребления глюкозы клетками периферических тканей (такими как печень, мышцы). Уменьшение уровня адипонектина в плазме отмечено у людей, страдающих ожирением и СД типа 2, а также в линии мышей *ob/ob* (мыши с врожденным ожирением и гипергликемией) [3,4]. Повышение концентрации эндогенного [5], а также введение экзогенного рекомбинантного адипонектина увеличивает чувствительность клеток к инсулину, а его пониженная концентрация, наоборот, ведет к развитию ИР и ожирению [5,6]. Показано, что однонуклеотидная замена *T45G* (*rs2241766*) во втором экзоне гена *ADIPOQ* ассоциирована с ИР, нарушением глюкозотolerантности и высоким уровнем липопротеинов и холестерина в крови. Кроме того, этот полиморфный маркер был ассоциирован с повышенным риском развития ИМ у арабов [7], а также показывал корреляцию с прогрессией диабетической нефропатии у

тайваньских мужчин с СД типа 2[8]. Другой полиморфный маркер *G276T* (*rs1501299*) гена *ADIPOQ*, исследованный в данной работе, связан с более высоким риском ИБС у китайских и бразильских пациентов [9,10].

Рецептор типа 1 (AdipoR1) у человека синтезируется преимущественно в скелетной мускулатуре, тогда как другой рецептор (AdipoR2) экспрессируется, главным образом, в печени. Аминокислотные последовательности рецепторов обнаруживают 67% гомологии.

При искусственном нарушении секреции инсулина, вызванном токсическим действием на β -клетки стрептозотоцина, и последующем развитии гипергликемии содержание мРНК AdipoR1 и AdipoR2 в скелетных мышцах и печени возрастает, а после введения инсулина снижается. Отмечена корреляция между экспрессией генов рецепторов адипонектина и чувствительностью к инсулину у человека [11]. Также показано, что экспрессия обоих генов снижена в скелетной мускулатуре у больных СД типа 2 и в линии мышей с ИР и ожирением [12]. У мышей с инактивированными AdipoR1 и AdipoR2 наблюдали повышение уровня триглицеридов и развитие воспаления и окислительного стресса. Это приводило к состоянию ИР и невосприимчивости к повышению концентрации глюкозы [13]. В исследованиях на финской популяции найдена ассоциация трех маркеров гена *ADIPOR1* (*rs10920534*, *rs12045862* и *rs7539542*) с увеличением массы тела и снижением чувствительности к инсулину [14]. У европеоидов США достоверную связь с СД типа 2 показали маркеры *T(-102)G* и *A5843G* гена *ADIPOR1*. При этом полиморфный маркер *T(-102)G* обнаружил неравновесное сцепление с полиморфным маркером *T(-106)C* [15].

Некоторые варианты *ADIPOR2* показали ассоциацию с ИР, снижением концентрации триглицеридов и с уменьшением уровня окисления липидов [16, 17]. В финской популяции полиморфный маркер *G795A* (*rs16928751*) гена *ADIPOR2* был связан с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе[18]. Однако, следует отметить, что исследования ассоциации с СД типа 2 в нескольких европейских популяциях показали противоречивые результаты [14, 19].

Целью настоящей работы было изучение ассоциации полиморфных маркеров *rs2241766* и *rs1501299* гена *ADIPOQ*, *rs2275737* и *rs2275738* гена *ADIPOR1*, *rs11061971* и *rs16928751* гена *ADIPOR2* с сахарным диабетом типа 2 у русских больных, проживающих в г.Москве.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследования было включено 500 пациентов с установленным диагнозом СД типа 2 («СД2+») на основании клинических и биохимических исследований. Контрольная группа («СД2-») представляла собой случайную выборку из 500 пациентов без признаков заболевания (табл. 1).

У всех пациентов были измерены следующие параметры: базальная концентрация глюкозы и инсулина в крови, концентрация глюкозы и инсулина в крови через 2 часа после ППГТ, а также рассчитаны индексы HOMA-IR (Homeostasis model assessment-insulin resistance) и HOMA- β (homeostasis model assessment of β -cell function), необходимые соответственно для оценки функционирования β -клеток и оценки ИР тканей. Исследуемые группы формировались из числа пациентов Эндокринологического Научного Центра (г. Москва). Выборки были этнически однородны и составлены из русских (по данным анкетирования).

Таблица 1. Метаболические характеристики.

Метаболические характеристики	Б (n = 500)	К (n = 500)
Базальный уровень глюкозы (моль/л)	$9,9 \pm 1,9$	$5,7 \pm 1,2$
Уровень глюкозы через 2 часа после ППГТ* (моль/л)	$12,5 \pm 1,8$	$6,7 \pm 0,9$
Базальный уровень инсулина (мЕд/л)	$14,7 \pm 9,2$	$10,1 \pm 5,1$
Уровень инсулина через 2 часа после ППГТ (мЕд/л)	$85,2 \pm 35,6$	$47,9 \pm 22,5$
HOMA- <i>b</i>	$46,5 \pm 24,1$	$82,2 \pm 45,2$
HOMA-IR	$6,6 \pm 1,7$	$2,3 \pm 0,9$

Геномную ДНК выделяли из цельной крови больных посредством экстракции фенолом-хлороформом после инкубации образцов крови с протеиназой К в присутствии 0,1% додецилсульфата натрия.

Амплификацию полиморфных участков исследуемых генов проводили с помощью ПЦР «в реальном времени» на термоциклире “ABI StepOnePlus” (Applied Biosystems) в 20 мкл реакционной смеси следующего состава: 70 мМ Трис-HCl, pH 8.8, 16.6 мМ сульфат аммония, 0.01%-ный Твин-20, 2 мМ хлорид магния, 200 нМ каждого dNTP, 500 нМ праймеров, 250 нМ флуоресцентных зондов, 1.5 ед. Таq ДНК-полимеразы (термостабильная ДНК-полимераза Таq производства ЗАО «ЕвроГен», г. Москва, олигонуклеотидные праймеры синтезированы ЗАО «ЕвроГен», г. Москва, флуоресцентные зонды синтезированы ООО «ДНК-Синтез», г. Москва), 50-100 нг геномной ДНК. Условия амплификации фрагментов ДНК: 95⁰С/2 мин – 1-й цикл; 94⁰С/10 сек, 54-66⁰С/60 – 40 циклов, условия ПЦР, последовательности праймеров, флуоресцентных зондов и метод детекции генотипов для исследованных локусов приведены в табл. 2.

Таблица 2. Условия амплификации, последовательности праймеров и флуоресцентных зондов.

Ген	Полиморфный маркер	Метод Генотипирования	Последовательность праймеров, 5'-3'	Последовательность зондов, 5'-3'	Температура отжига, °C
<i>ADIPOQ</i>	<i>rs2241766</i>	TaqMan	ggagctgttctactgcta ctcctttctcacccttctc	ctctgcccgggcatgaccag ctctgccccgtcatgaccag	65
	<i>rs1501299</i>	TaqMan	caggtaagaatgtttctg agaggaatcagaatatgaa	atataaactatatgaaggcatttcattatta actaa atataaactatatgaagtcatcatttcattatta actaa	58
<i>ADIPOR1</i>	<i>rs2275737</i>	TaqMan	ctttgtggaaagacatct gcttcatttattcagtatttagtgata	atggtagacactaaaagaaaaatacaa catgaagg atggtagacactaaaagcaataaaaa catgaagg	59
	<i>rs2275738</i>	TaqMan	ctttgtggaaagacatct gcttcatttattcagtatttagtgata	agacactaaaagaaaacacaacatg aaggat agacactaaaagaaaatacaaacatg aggat	59
<i>ADIPOR2</i>	<i>rs11061971</i>	TaqMan	acgaagagggtgataatga atagtagtagtagtagtagtag	aatgtggaggaagtggcagagg aatgtggaggatgtggcagagg	58
	<i>rs16928751</i>	TaqMan	tcttacctgtcttactc ccttgtttctatctacttg	caaacatgtcccaactgggagactata caaacatgtcccaactgggagactata	58

Используемые в зондах флуоресцентные красители – FAM (карбоксифлуоресцеин) и HEX (гексахлорофлуоресцеин), тушитель флуоресценции – BHQ-1.

Обозначения полиморфных маркеров даны в соответствии с базой данных dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>).

Статистический анализ распределения частот генотипов проводили с использованием таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат (χ^2). Вычисления производили с помощью программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях "случай-контроль"»(http://gen-exp.ru/calculator_or.php) и пакета статистических программ SPSS версии 17. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

Анализ ассоциации полиморфных маркеров rs2241766 и rs1501299 гена ADIPOQ.

Полиморфные маркеры rs2241766 и rs1501299 представляют собой замены T/G в экзоне 2 и G/T в инtronе 2, соответственно. Множественные данные указывают на связь изменения уровня адипонектина с нарушением многих метаболических характеристик, а также с уменьшением чувствительности клеток к инсулину. Так как состояние невосприимчивости к действию инсулина участвует в патогенезе СД типа 2, то были предприняты попытки поиска ассоциации различных полиморфных маркеров с ИР [3,4,5,6].

При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров rs2241766 и rs1501299 гена ADIPOQ в группах «СД2+» и «СД2-» значимых статистических различий обнаружено не было (табл. 3,4). Для полиморфного маркера rs2241766, данные согласуются с работой, выполненной на меньшей (129 против 500 в настоящей работе) выборке пациентов русской популяции [20].

Таблица 3. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs2241766 гена ADIPOQ в группах Б и К.

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение c2	Уровень значимости p	OR	
	Б	К			значение	CI 95%
	n = 500	n = 500				
Аллель Т	921 / 0,921	917 / 0,917	0,11	0,743056192	1,06	0,77 - 1,46
Аллель G	79 / 0,079	83 / 0,083			0,95	0,69 - 1,31
Генотип Т/Т	435 / 0,870	431 / 0,862	0,17	0,918764837	1,07	0,74 - 1,54
Генотип Т/G	51 / 0,102	55 / 0,110			0,92	0,61 - 1,38
Генотип G/G	14 / 0,028	14 / 0,028			1,00	0,47 - 2,12

Таблица 4. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs1501299 гена ADIPOQ в группах Б и К.

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение c2	Уровень значимости p	OR	
	Б	К			значение	CI 95%
	n = 500	n = 500				
Аллель С	693 / 0,693	681 / 0,681	0,33	0,562851645	1,06	0,88 - 1,28
Аллель А	307 / 0,307	319 / 0,319			0,95	0,78 - 1,14
Генотип С/С	261 / 0,522	258 / 0,516	0,68	0,710634341	1,02	0,80 - 1,31
Генотип С/А	171 / 0,342	165 / 0,330			1,06	0,81 - 1,37
Генотип А/А	68 / 0,136	77 / 0,154			0,86	0,61 - 1,23

Анализ ассоциации полиморфных маркеров rs22753738 и rs2275737 гена ADIPOR1.

Ген рецептора 1-го типа к адипонектину экспрессируется в основном в скелетной мускулатуре. Нарушение работы рецепторов этого типа было ассоциировано с развитием ожирения и ИР, а также повышением уровня триглицеридов [11-13]. Все это может способствовать развитию СД типа 2.

При анализе распределения частот и аллелей и генотипов полиморфных маркеров rs22753738 и rs2275737 гена ADIPOR1 в группах «СД2+» и «СД2-» значимых статистических различий обнаружено не было (табл. 5,6). Для полиморфного маркера rs22753738, данные согласуются с работой, выполненной на меньшей (129 против 500 в настоящей работе) выборке пациентов русской популяции [20].

Таблица 5. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs2275738 гена ADIPOR1 в группах Б и К.

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение c2	Уровень значимости p	OR	
	Б	К			значение	CI 95%
	n = 500	n = 500				
Аллель Т	520 / 0,520	484 / 0,484	2,59	0,10746495	1,15	0,97 - 1,38
Аллель С	480 / 0,480	516 / 0,516			0,87	0,73 - 1,03
Генотип Т/Т	162 / 0,324	134 / 0,268			1,31	1,00 - 1,72
Генотип Т/С	196 / 0,392	216 / 0,432	3,84	0,146753998	0,85	0,66 - 1,09
Генотип С/С	142 / 0,284	150 / 0,300			0,93	0,70 - 1,22

Таблица 6. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs2275737 гена ADIPOR1 в группах Б и К.

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение c2	Уровень значимости p	OR	
	Б	К			значение	CI 95%
	n = 500	n = 500				
Аллель С	586 / 0,586	569 / 0,569	0,59	0,441595099	1,07	0,90 - 1,28
Аллель А	414 / 0,414	431 / 0,431			0,93	0,78 - 1,11
Генотип С/С	189 / 0,378	179 / 0,358			1,09	0,84 - 1,41
Генотип С/А	208 / 0,416	211 / 0,422	0,52	0,769763826	0,98	0,76 - 1,25
Генотип А/А	103 / 0,206	110 / 0,220			0,92	0,68 - 1,25

Анализ ассоциации полиморфных маркеров rs11061971 и rs16928751 гена ADIPOR2.

Ген рецептора 2-го типа, в отличие от 1-го, экспрессируется в основном клетками печени. Это может иметь дополнительное значение в развитии глюкозотолерантности, так как печень является основным депо глюкозы в организме.

При анализе распределения частот и аллелей и генотипов полиморфных маркеров rs11061971 и rs16928751 гена ADIPOR2 в группах «СД2+» и «СД2-», для полиморфного маркера rs11061971 была обнаружена статистически значимая ассоциация с СД типа 2 в русской популяции [табл. 7]. Так наличие аллеля А и генотипа AA снижало риск развития СД типа 2 ($OR = 0,76$ и $0,75$, соответственно), в то же время у носителей аллеля Т и генотипа TT, риск развития СД типа 2 был увеличен ($OR = 1,31$ и $1,63$, соответственно). Данные согласуются с работой, выполненной на меньшей (129 против 500 в настоящей работе)

выборке пациентов русской популяции [20]. В то же время, для полиморфного маркера *rs16928751* в группах «СД2+» и «СД2-» значимых статистических различий обнаружено не было (табл. 8).

Таблица 7. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs11061971* гена *ADIPOR2* в группах «СД2+» и «СД2-»

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение с2	Уровень значимости p	OR	
	Б	К			значение	CI 95%
	n = 500	n = 500				
Аллель A	601 / 0,601	664 / 0,664	8,54	0,004	0,76	0,64 - 0,91
Аллель T	399 / 0,399	336 / 0,336			1,31	1,09 - 1,57
Генотип A/A	185 / 0,370	219 / 0,438	8,97	0,011	0,75	0,58 - 0,97
Генотип A/T	231 / 0,462	226 / 0,452			1,04	0,81 - 1,34
Генотип T/T	84 / 0,168	55 / 0,110			1,63 ⁺	1,13 - 2,35

Таблица 8. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs16928751* гена *ADIPOR2* в группах Б и К.

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение с2	Уровень значимости p	OR	
	Б	К			значение	CI 95%
	n = 500	n = 500				
Аллель G	826 / 0,826	856 / 0,856	3,37	0,066644218	0,80	0,63 - 1,02
Аллель A	174 / 0,174	144 / 0,144			1,25	0,98 - 1,59
Генотип G/G	341 / 0,682	369 / 0,738	3,83	0,147597228	0,76	0,58 - 1,00
Генотип G/A	144 / 0,288	118 / 0,236			1,31	0,99 - 1,74
Генотип A/A	15 / 0,030	13 / 0,026			1,16	0,55 - 2,46

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных нами данных, можно сделать вывод о том, что в русской популяции гены, определяющие пониженную чувствительность периферических тканей к действию инсулина (*ADIPOQ*, *ADIPOR1* и *ADIPOR2*), в гораздо меньшей степени ассоциированы с развитием СД типа 2, чем в зарубежных исследованиях. В тоже время следует отметить, что один из полиморфных маркеров гена *ADIPOR2* показал ассоциацию с развитием СД типа 2 в русской популяции, хотя в полных геномных поисках ассоциация этого гена с СД типа 2 не была обнаружена.

Все эти данные говорят о важности исследования предрасполагающих генетических факторов, вклад которых в развитие заболевания существенно изменяется в зависимости от популяции. Выявление генетических маркеров риска СД типа 2 позволяет лучше понять основной патологический механизм развития этого заболевания и в соответствии с этим выбрать оптимальную терапию заболевания, а также использовать полученные данные для профилактики СД типа 2 у здоровых людей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Пузырев ВП, Степанов ВА. Патологическая анатомия генома человека. Новосибирск: Наука. Сибирское предприятие РАН. 1997; 223.
2. Díez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2003; 148(3): 293–300
3. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20:1595-1599.
4. Statnick MA, Beavers LS, Conner LJ et al. Decreased expression of apM1 in omental and subcutaneous adipose tissue of humans with type 2 diabetes. *Int. J. Exp. Diabetes Res.* 2000; 1:81-88.
5. Spranger J, Ristow M, Otto B, Heldwein W et al. Post-prandial decrease of human plasma ghrelin in the absence of insulin. *J. Endocrinol. Invest.* 2003; 26(8):RC19-22.
6. Gu HF, Abulaiti A, Ostenson CG, Humphreys K, Wahlestedt C, Brookes AJ and Efendic S. Single nucleotide polymorphisms in the proximal promoter region of the adiponectin (APM1) gene are associated with type 2 diabetes in Swedish caucasians. *Diabetes.* 2004; 53 Suppl 1:S31-5.
7. Shaker OG, Ismail MF. Association of genetic variants of MTHFR, ENPP1, and ADIPOQ with myocardial infarction in Egyptian patients. *Cell Biochem. Biophys.* 2014; 69(2); 265-74.
8. Chung HF, Long KZ, Hsu CC, Mamun AA, Chiu YF, Tu HP, Chen PS, Jhang HR, Hwang SJ, and Huang MC. Adiponectin gene (ADIPOQ) polymorphisms correlate with the progression of nephropathy in Taiwanese male patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2014; 105(2): 261-270.
9. Gui MH, Li X, Jiang SF, Gao J, Lu DR and Gao X. Association of the adiponectin gene rs1501299 G>T variant, serum adiponectin levels, and the risk of coronary artery disease in a Chinese population. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2012; 97(3): 499-504.
10. Oliveira CS, Saddi-Rosa P, Crispim F, Canani LH, Gerchman F, Giuffrida FM, Vieira JG, Velho G, Reis AF. Association of ADIPOQ variants, total and high molecular weight adiponectin levels with coronary artery disease in diabetic and non-diabetic Brazilian subjects. *J. Diabetes Complicat.* 2012; 26(2); 94-8
11. Civitarese AE, Jenkinson CP, Richardson D. Adiponectin receptor gene expression and insulin sensitivity in non-diabetic Mexican Americans with or without a family history of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2004; 47: 816-820.