

Ассоциация аллелей гена адипонектина с сахарным диабетом 2-го типа у жителей Башкортостана

© Д.Ш. Авзалетдинова^{1*}, О.В. Кочетова², Л.Ф. Шарипова¹, Т.В. Моругова¹, О.Е. Мустафина²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

²Институт биохимии и генетики — обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук, Уфа, Россия

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является одной из острых проблем современного мира. Заболевание характеризуется высокой частотой микро- и макрососудистых осложнений. СД2 — многофакторное полигенное заболевание, структура наследственной предрасположенности к которому может иметь популяционно-специфические особенности.

Цель исследования — анализ ассоциаций аллелей гена адипонектина *ADIPOQ* (*rs17366743*) с СД2, его клинико-метаболическими характеристиками и осложнениями у жителей Республики Башкортостан.

Материал и методы. Генотипирование по полиморфному маркеру *rs17366743* гена адипонектина *ADIPOQ* 433 пациентов с СД2 и 428 здоровых жителей Башкортостана проведено с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК.

Результаты. В группе пациентов с СД2 выявлена более высокая частота генотипа СТ и аллеля С, чем в контрольной группе (15,7% против 6,8%; $p=0,0002$ и 7,8% против 3,4%; $p<0,0001$ соответственно). Среди пациентов с СД2 генотип ТТ и аллель Т выявлены с меньшей частотой, чем среди здоровых лиц (84,3 и 93,2%; $p=0,0002$; 92,2 и 96,6%; $p<0,0001$ соответственно). Показана ассоциация изученных генотипов и аллелей с развитием диабетической ретинопатии и катаракты ($p=0,044$ и $p=0,008$ соответственно).

Заключение. Аллель С и генотип СТ являются маркерами риска развития СД2 (OR=2,43 и 2,56 соответственно).

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ген адипонектина *ADIPOQ*, полиморфизм *rs17366743*, полимеразная цепная реакция.

Association of adiponectin gene alleles with type 2 diabetes mellitus in residents of Bashkortostan

© Diana Sh. Avzaletdinova^{1*}, Olga V. Kochetova², Liaisan F. Sharipova¹, Tatiana V. Morugova¹, Olga E. Mustafina²

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the most acute problems of the modern world. The disease is characterized by high ratio of micro- and macrovascular complications. T2DM is a multifactorial and polygenic disease, structure of hereditary predisposition to which may be population-specific.

Aim — the analysis of allelic associations of adiponectin gene (*ADIPOQ*, *rs17366743*) with T2DM, its clinical and metabolic characteristics and complications in T2DM patients resident in the Republic of Bashkortostan.

Material and methods. 3 PCR-based method of genotyping with polymorphic marker *rs17366743* of *ADIPOQ* gene in 433 T2DM patients and 428 healthy controls, residents of Bashkortostan.

Results. The ratio of genotype CT and allele C was higher in T2DM patients compared with controls (15.7% vs. 6.8%; $p=0.0002$ and 7.8% vs. 3.4%; $p<0.0001$, respectively). Genotype TT and allele T were less frequent in T2DM than in healthy subjects (84.3 and 93.2%; $p=0.0002$; 92.2 and 96.6%, $p<0.0001$, respectively). The association with the development of diabetic retinopathy and cataract was shown ($p=0,044$, $p=0,008$, respectively).

Conclusions. Allele C and genotype CT are risk markers of T2DM (OR=2.43 and 2.56 respectively).

Keywords: diabetes mellitus type 2, adiponectin gene *ADIPOQ*, *rs17366743* polymorphism, polymerase chain reaction.

В современном мире наблюдается пандемия сахарного диабета 2-го типа (СД2). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) прогнозирует, что к 2030 г. каждый 7-й житель планеты будет иметь нарушения углеводного обмена, в большинстве своем представленные СД2. Заболевание имеет многофакторную и полигенную природу, в его этиологии играют роль как модифицируемые (избыточная масса тела, гиподинамия), так и немодифицируемые факторы риска, в том числе и генетическая предрасположенность, обусловленная полиморфизмом многих генов.

Патогенез СД2 сложен. В последние годы большая роль в патогенезе СД2 отводится адипонектину. Адипокин секретируется адипоцитами и играет ключевую роль в воспалительной реакции, связанной с инсулинорезистентностью, СД2, метаболическим синдромом [1]. Адипонектин привлекает внимание ученых из-за противодиабетического, антиатерогенного и антипролиферативного действия [2]. Он оказывает мощный инсулин-сенсбилизирующий эффект, действуя через рецепторы ADIPOR1 и ADIPOR2, связывание с которыми приводит к активации аденозинмонофосфат-активируемой протеин-

киназы (АМПК — adenine monophosphate activated protein kinase), что влечет за собой окисление жирных кислот и усвоение глюкозы в мышцах, а также подавление глюконеогенеза в печени [3].

Уровень адипонектина в плазме у пациентов с висцеральным ожирением и инсулинорезистентностью снижен. Гипоадипонектинемия является предиктором развития СД2, гипертензии, прогрессии атеросклероза [4, 5]. Уменьшение индекса массы тела приводит к повышению содержания адипонектина в крови [6].

Аминокислотная последовательность адипонектина кодируется геном *ADIPOQ*, который локализован на хромосоме 3 (3q27). В разных популяциях наблюдается значительное аллельное разнообразие этого гена. Изменения в нуклеотидной последовательности гена, расцениваемые как потенциально функционально значимые, локализованы в промоторной области (–11426A>G *rs16861194*, –11391G>A *rs17300539*, –11377C>G *rs267729*), в экзоне 3 (T415C, Tyr111His, *rs17366743*), а также в интроне 2 (+276G>T, *rs1501299*) и ассоциированы с уровнем мРНК гена *ADIPOQ* и секрецией адипонектина [7, 8].

Ассоциации аллелей гена *ADIPOQ* с СД2 были исследованы в разных популяциях Европы и Азии [9, 10]. В выборке из жителей Тайваня пациенты с СД2 и группа контроля не различались по распределению частот генотипов по полиморфному локусу *rs2241766* гена *ADIPOQ*, однако были выявлены различия по частотам генотипов полиморфного локуса *rs1501299* этого гена и обнаружена ассоциация как с СД2, так и с ожирением [11]. Обнаружена ассоциация аллелей гена *ADIPOQ* с СД2 у коренных жителей Индии (*rs1501299*, *rs822393*, *rs266729*, *rs3774261*) и Китая (*rs7649121* и *rs2241767*) [12, 13].

Метаанализ ряда исследований продемонстрировал ассоциацию аллелей гена *ADIPOQ* (*rs16861194*, *rs266729* и *rs2241766*) с СД2 [14, 15]. По данным литературы [13, 16], генотип *rs17366743*CT* ассоциирован с гипоадипонектинемией у лиц с нарушенной толерантностью к углеводам у жителей Индии, Японии и народов европеоидной принадлежности.

В Республике Башкортостан молекулярно-генетические исследования полиморфного локуса *rs17366743* гена *ADIPOQ* при СД2 ранее не проводились.

Цель исследования — оценка потенциальной значимости полиморфного локуса *rs17366743* гена *ADIPOQ* как маркера риска развития СД2 среди жителей Республики Башкортостан.

Материал и методы

Дизайн исследования

Поисковое исследование типа случай—контроль, сплошное, одноцентровое, выполненное одномоментно на выборках больных СД2 и здоровых жителей Республики Башкортостан (см. рисунок).

Критерии соответствия

Критерии включения в группу пациентов с СД2: возраст 40 лет и старше, диагноз, установленный согласно критериям ВОЗ (1999–2013 гг.), отсутствие клинических признаков других типов сахарного диабета, проживание от момента рождения в Республике Башкортостан, принадлежность к этнической группе татар, отсутствие родства между пациентами, наличие подписанного пациентом информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу: возраст 40 лет и старше, отсутствие клинических и лабораторных признаков нарушений углеводного метаболизма, отсутствие наследственной отягощенности по сахарному диабету любого типа, проживание от момента рождения в Республике Башкортостан, принадлежность к этнической группе татар, отсутствие родства между другими участниками исследования, наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Условия проведения

В исследовании приняли участие следующие центры: Клиника Башкирского государственного медицинского университета, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Башкортостан «Верхнеяркеевская центральная районная больница».

Продолжительность исследования

Период включения в исследование: сентябрь 2015 г. — ноябрь 2017 г.

Описание медицинского вмешательства

У обследуемых лиц проводились сбор демографических данных и анамнеза, анализ амбулаторной карты, антропометрическое обследование, забор 15 мл венозной крови из кубитальной вены однократно натощак в утреннее время.

Основной исход исследования

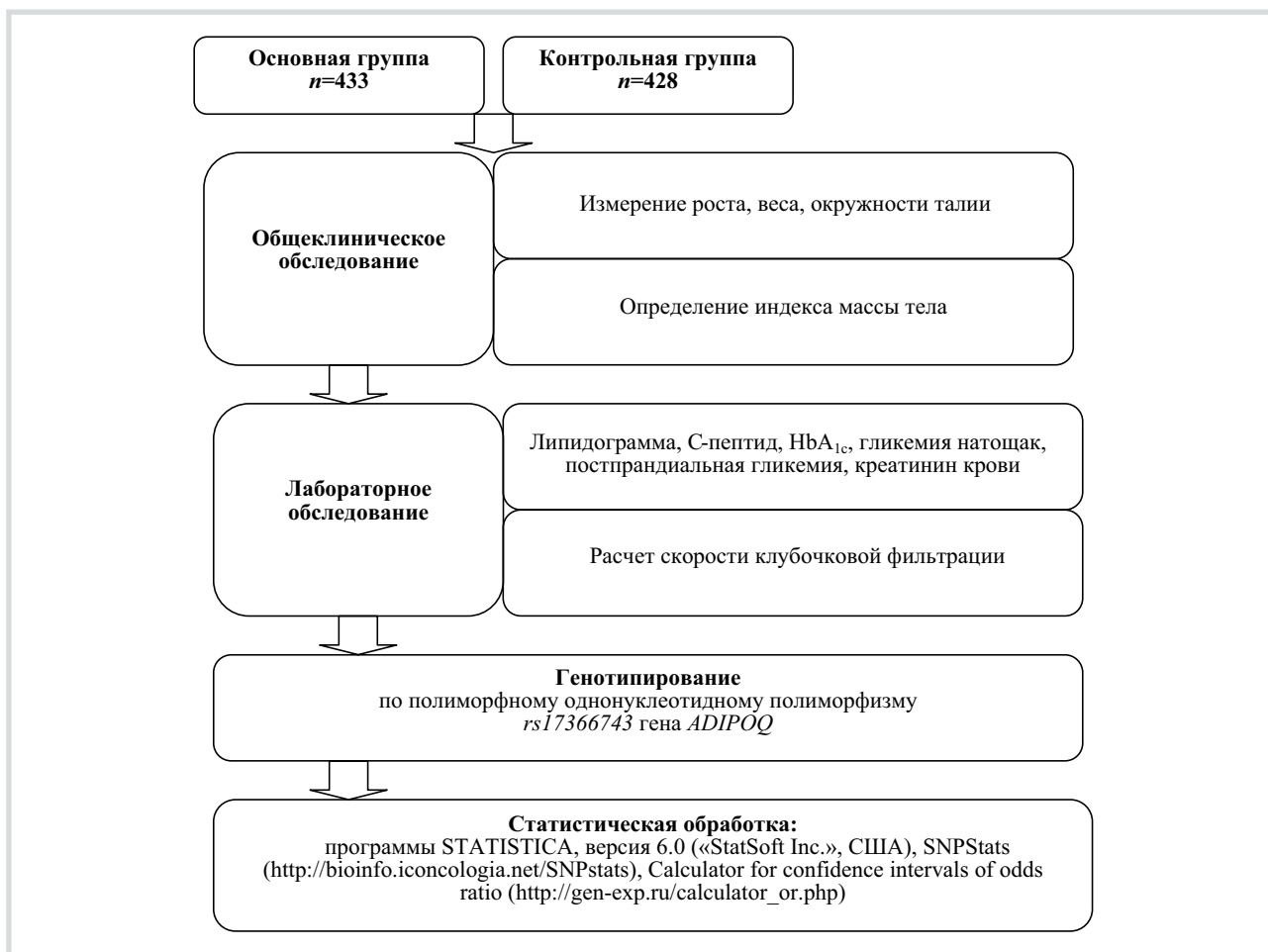
Определена частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs17366743* гена *ADIPOQ* в группах пациентов с СД2 и условно здоровых лиц.

Дополнительные исходы исследования

У всех пациентов с СД2, включенных в исследование, определяли уровень HbA_{1c} , С-пептида, показатели липидограммы, уровень креатинина крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Анализ в подгруппах

Для анализа ассоциаций клинико-метаболических показателей с аллелями гена *ADIPOQ* (*rs17366743*) группа пациентов с СД2 была подразделена в соответствии с носительством генотипов. В подгруппах



Дизайн исследования.

произведен анализ ассоциаций аллелей гена *ADIPOQ* (*rs17366743*) с возрастом начала, длительностью, частотой хронических осложнений СД2, наличием коморбидной патологии, антропометрическими показателями, показателями липидного и углеводного обмена и функционального состояния почек.

Методы регистрации исходов

ДНК выделяли из венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Амплификацию участков ДНК проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на амплификаторе T-100 Thermal Cycler («Bio-Rad», США), последовательность праймеров приведена в табл. 1. Для идентификации аллелей после амплификации проводили рестрикционный анализ с использованием эндонуклеазы рестрикции *RsaI*; отсутствие или наличие сайта рестрикции указывает соответственно на но-

сительство аллелей Т или С. В результате рестрикции ампликонов получали фрагменты ДНК размером 148 пар оснований (отсутствие сайта рестрикции) и 75 и 73 пар оснований (наличие сайта рестрикции).

Разделение фрагментов ДНК проводили путем электрофореза в 7% полиакриламидном геле. После окончания электрофореза гели окрашивали раствором бромистого этидия (1%) и визуализировали в проходящем ультрафиолетовом свете с помощью видеогельдокументирующей системы Mega-Bioprint 1100 («Vilber Lourmat», Франция).

Определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП) проводили методом точечной фотометрии на биохимическом анализаторе Olympus фирмы «Abbott» (Германия) наборами Beckman Coulter. Определение содержания С-пептида в сыворотке крови проводили

Таблица 1. Последовательности праймеров и размеры аллелей гена *ADIPOQ* (*rs17366743*)

Последовательность праймеров, 5'-3'	Рестриктаза	Размеры аллелей
GGAGCCACAGGGATGGTAAT	<i>RsaI</i>	С 127-75-73
CTTGGTAAAGCGAATGGGCA		Т 127-148

методом ферментативно-усиленной хемилюминесценции на автоматическом анализаторе IMMULITE фирмы «DPC» (США) с использованием реактивов фирмы «DPC».

СКФ рассчитывали по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) (<http://mdrd.com/>).

Этическая экспертиза

Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное добровольное согласие. Исследование одобрено на заседании экспертного совета по биомедицинской этике по клиническим дисциплинам ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 15.11.13, комитетом по этике ИБГ УНЦ РАН, протокол №8 от 14.03.12.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Statistica 6.0 (<http://www.statistica.com>) и SNPStats (SNPStats: a web tool for the analysis of association studies). Значимость различий между группами по частотам генотипов и аллелей оценивали с использованием двустороннего теста Фишера. Ассоциации считали значимыми при $p < 0,05$. При оценке количественных показателей рассчитывали средние арифметические значения, их стандартные квадратичные отклонения, 95% доверительные интервалы.

Для количественной оценки силы ассоциаций использовали показатель соотношения шансов (OR — odds ratio) и 95% доверительный интервал OR (95% CI — confidence interval). При показателе $OR < 1,0$ генетический маркер считают протективным, при $OR > 1,0$ — предрасполагающим к заболеванию.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Всего был обследован 861 житель Республики Башкортостан. В общую выборку вошли 433 пациента с СД2 (170 мужчин и 263 женщины) и 428 па-

циентов (140 мужчин и 288 женщин) — контрольная группа. Выборки пациентов и условно здоровых индивидов были сопоставимы по полу, возрасту и этнической принадлежности. Средняя длительность СД2 составила 8,5 года.

Показано, что эмпирическое распределение частот генотипов локуса *rs17366743* гена *ADIPOQ* у здоровых лиц соответствует теоретическому ожидаемому равновесию Харди—Вайнберга ($\chi^2=0,53$; $p=1,00$).

Основные результаты исследования

Результаты генотипирования по полиморфному локусу *rs17366743* гена *ADIPOQ* представлены в табл. 2. Обращает на себя внимание высокая частота генотипа СТ и аллеля С в когорте пациентов с СД2 по сравнению со здоровыми лицами (15,7% у больных против 6,8% у здоровых; $p=0,0001$ для генотипов и 7,8% против 3,4%; $p=0,0001$ для аллелей соответственно).

Напротив, генотип ТТ (84,3 и 93,2%; $p=0,0001$) и аллель Т (92,2 и 96,6%; $p=0,0001$) выявлены среди пациентов с СД2 с меньшей частотой, чем в контрольной группе. Генотип СС не встречался ни в одной из обследованных выборок.

Таким образом, генотип СТ и аллель С локуса *rs17366743* гена *ADIPOQ* являются маркерами риска СД2 с $OR=2,56$ ($p < 0,0001$) и $OR=2,43$ ($p=0,0002$) соответственно.

Дополнительные результаты исследования

Результаты анализа ассоциаций аллелей гена *ADIPOQ* (*rs17366743*) с клинико-метаболическими характеристиками пациентов с СД2 представлены в табл. 3.

По концентрации базального С-пептида группы пациентов с генотипами ТТ (2,8 нг/мл) и СТ (1,8 нг/мл) значимо различались ($p=0,033$), что может быть обусловлено функциональной ролью полиморфного локуса *rs17366743*. Также можно отметить, что средний стаж заболевания у пациентов с генотипом СТ в среднем был больше, чем у пациентов с генотипом ТТ (8,5 и 6,4 года соответственно), хотя это различие не достигало статистической значимости ($p=0,094$).

Выявлены статистически значимые различия при анализе ассоциаций полиморфных вариантов гена

Таблица 2. Результаты анализа ассоциаций полиморфных вариантов гена *ADIPOQ* (*rs17366743*) с СД2

Генотип/аллель	Частота генотипа/аллеля, n (%)		OR (95% CI)	p
	группа пациентов с СД2	контрольная группа		
ТТ	365 (84,3)	399 (93,2)	0,39 (0,25–0,62)	0,0002
СТ	68 (15,7)	29 (6,8)	2,56 (1,62–4,05)	
СС	0	0	—	
Т	798 (92,2)	827 (96,6)	0,41 (0,26–0,64)	<0,0001
С	68 (7,8)	29 (3,4)	2,43 (1,56–3,79)	

Примечание. n — численность группы, OR — показатель соотношения шансов, 95% CI — 95% доверительный интервал OR; p — вероятность нулевой гипотезы.

Таблица 3. Вариабельность значений клинических и метаболических параметров у пациентов с СД2, носителей разных генотипов гена *ADIPOQ* (*rs17366743*)

Параметр	Генотип		<i>p</i>
	<i>TT</i>	<i>CT</i>	
Возраст, годы	61,2±0,8	65,2±1,9	0,058
Возраст дебюта СД2, годы	55,0±0,8	56,8±2,2	0,560
Длительность СД2, годы	6,4±0,4	8,5±1,7	0,094
Отягощенная наследственность по диабету, %	11,9	9,8	0,812
Масса тела, кг	81,34±1,22	82,12±3,09	0,820
Индекс массы тела, кг/м ²	30,8±0,4	32,5±1,3	0,270
Окружность талии, см	99,1±1,0	99,04±2,39	0,970
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,3±0,2	6,8±0,4	0,290
Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л	10,1±0,2	9,5±0,4	0,080
HbA _{1c} , %	7,5±0,1	7,4±0,1	0,500
C-пептид, нг/мл	2,8±0,4	1,8±0,1	0,033
Холестерин, ммоль/л	5,4±0,1	5,44±0,18	0,940
ЛПНП, ммоль/л	3,0±0,1	3,34±0,26	0,270
ЛПВП, ммоль/л	1,18±0,04	1,32±0,11	0,190
ТГ, ммоль/л	1,69±0,11	1,63±0,21	0,840
Креатинин, мкмоль/л	84,9±1,5	89,9±2,8	0,230
Мочевина, ммоль/л	7,98±0,76	6,40±0,29	0,430
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	72,6±1,7	63,5±2,5	0,060
Катаракта, %	8,5	28,0	0,008
Ретинопатия, %	30,1	37,5	0,044
Нефропатия, %	5,4	3,7	0,800
Полинейропатия, %	42,0	48,0	0,256
Синдром диабетической стопы, %	1,2	3,7	0,460
Ишемическая болезнь сердца, %	39,6	48,0	0,200
Гипертоническая болезнь, %	85,4	88,0	0,310
Постинфарктный кардиосклероз, %	4,8	4,1	0,140
Цереброваскулярное заболевание, %	29,3	36,0	0,400
Энцефалопатия, %	57,0	68,0	0,400
Ожирение, %	91,0	88,0	0,530

ADIPOQ (*rs17366743*) с диабетической ретинопатией и катарактой. Установлено, что генотип *CT* маркирует повышенный риск развития ретинопатии ($p=0,044$) и катаракты при СД2 ($p=0,008$) (см. табл. 3).

По другим показателям углеводного и липидного обмена, частоте встречаемости других осложнений СД2 и по антропометрическим показателям не было обнаружено значимых различий между пациентами с разными генотипами.

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии ассоциации полиморфных вариантов локуса *rs17366743* гена *ADIPOQ* с риском развития СД2 среди населения Республики Башкортостан. Присутствие в генотипе «минорного» аллеля *C* маркирует повышенный риск развития СД2, а также диабетической ретинопатии и катаракты, что согласуется с данными исследования этого локуса среди французов и якутов [17, 18].

Для полиморфного локуса *rs17366743* гена *ADIPOQ* установлена редкая частота встречаемости гетерозигот как в популяции татар (15,7 у больных и

6,8% в контроле), так и в популяциях HarMap, у которых частота гетерозиготного генотипа составила 15%; гомозигот по редкому аллелю С не выявлено ни в одной из групп. В популяции европейцев частота аллеля С составляет около 8% (HarMap-CEU), у индийцев — 2,2%. Частота редкого аллеля, выявленная нами, соответствует встречаемости этого варианта в популяциях Европы. Учитывая редкую частоту встречаемости аллеля С варибельного локуса *rs17366743* гена *ADIPOQ*, его можно отнести к мутациям.

Обсуждение основного результата исследования

Ген адипонектина *ADIPOQ* локализован на хромосоме 3 [19]. Этот ген был обнаружен в 1995–1996 гг. при изучении комплементарных ДНК в жировой ткани. Одна из найденных ДНК кодировала специфический коллагеноподобный белок жировой ткани [20]. Продуктом гена *ADIPOQ* является гормон с молекулярной массой 30 kDa. Показано, что низкая концентрация адипонектина приводит к развитию инсулинорезистентности и СД2 [19]. Адипонектин также усиливает ангиогенез и участвует в регуляции углеводного обмена, приводя к снижению уровня глюкозы (за счет активации АМРК и ингибирования ацетил-КоА-карбоксилазы), обуславливает снижение уровня триглицеридов в крови [21]. Адипонектин увеличивает экспрессию липопротеинлипазы и рецептора ЛПОНП в клетках скелетной мышцы *in vivo* и культуре миоцитов *in vitro*. Адипонектин влияет на воспалительные процессы в поврежденных стенках кровеносных сосудов, специфически связываясь в зоне воспаления с клетками, подвергшимися апоптозу, подавляет окислительный стресс и обладает противовоспалительным и антиатерогенным действием [22].

Носительство определенных полиморфных вариантов гена *ADIPOQ* меняет активность гена и детерминирует развитие ожирения, метаболического синдрома и СД2 [23]. Установлена связь полиморфных вариантов этого гена с инсулинорезистентностью, дислипидемией и атерогенезом [24]. Полиморфный локус *rs17366743* гена *ADIPOQ* является однонуклеотидной заменой Т>С в 111-м кодоне экзона 3, в результате чего тирозин меняется на гистамин (Y111H) в аминокислотной последовательности белка. По мнению ряда авторов, такая замена может нарушать структуру и функцию адипонектина. Кроме того, в ряде исследований выявлены ассоциации аллелей этого локуса с уровнем секреции адипонектина, с гипoadипонектиемией у лиц с нарушенной толерантностью к углеводам [24]. Показана ассоциация аллелей гена *ADIPOQ* (*rs17366743*) с СД2, ожирением и нарушением пищевого поведения [13, 25].

В разных этнических группах мира проведены исследования по определению связи полиморфных локусов гена *ADIPOQ* с СД2, она исследовалась среди французов, шведов, японцев, якутов, киргизов и рус-

ских [18, 23, 26–29]. Среди итальянцев, не страдающих сахарным диабетом, полиморфный вариант 276G/Т гена *ADIPOQ* ассоциирован с повышением индекса массы тела и уровня инсулина крови [30].

По данным масштабного исследования [26], проведенного во Франции, частота мутации Y111H Т/С (*rs17366743*) составила 1,5%. Там же была показана функциональная значимость изученного полиморфизма — снижение уровня адипонектина у носителей аллеля С. Предположительно мутация в 111-й позиции препятствует комплексообразованию коллагеновых гомотримеров, что меняет пространственную организацию белка, или влияет на посттрансляционную модификацию. F. Vasseur [17] показал, что полиморфный вариант Y111H 3-го экзона увеличивает риск СД2 в 2,5 раза; ассоциация сохраняется при анализе других гаплотипов, куда входит этот редкий аллель.

Результаты нашего исследования продемонстрировали ассоциацию аллелей гена *ADIPOQ* (*rs17366743*) с СД2 среди населения Республики Башкортостан. Как и в европейских популяциях, аллель С является маркером повышенного риска СД2 и его осложнений — диабетической ретинопатии и катаракты. Аналогичные результаты были получены при исследовании данного локуса гена *ADIPOQ* у якутов с диабетической ретинопатией. Л.Л. Алексеева и соавт. [18] выявили генотип СС в качестве маркера риска. Гомозиготный генотип СС этого локуса выявлен только в популяции якутов. Согласно данным литературы, гомозиготный генотип практически не встречается.

В ряде работ показана связь мутаций гена адипонектина с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также множественными метаболическими нарушениями, которые предрасполагают к прогрессированию СД2. Мутация Y111H Т/С (*rs17366743*) значимо ассоциирована с гипoadипонектиемией [13]. Таким образом, можно сделать вывод о связи этой мутации с различными метаболическими нарушениями [19].

Ограничения исследования

К факторам, ограничивающим значимость результатов и выводов исследования, можно отнести тот факт, что исследование проведено на конкретной выборке из населения Республики Башкортостан. Полученные результаты можно использовать для оценки риска СД2 в других регионах только после их подтверждения в независимо проведенном репликативном исследовании.

Заключение

Полиморфизм гена *ADIPOQ* является одной из причин функциональных дефектов либо неадекватной секреции адипокинов, что приводит, в частности, к формированию инсулинорезистентности как одного из ключевых звеньев патогенеза СД2. Ассо-

циации аллелей гена *ADIPOQ* с СД2 были исследованы в разных популяциях [9–13]. Спектр аллелей, формирующих наследственную предрасположенность к многофакторным заболеваниям, включая СД2, может варьировать в зависимости от популяционно-генетических особенностей населения разных регионов.

В настоящем исследовании впервые проведен анализ ассоциаций аллелей гена *ADIPOQ* (*rs17366743*) с СД2 среди жителей Республики Башкортостан. Показано, что аллель С и генотип СТ предрасполагают к СД2 (OR=2,43 и 2,56 соответственно), обуславливают формирование диабетической ретинопатии и катаракты ($p=0,044$ и $p=0,008$ соответственно), а также снижение базального уровня С-пептида ($p=0,033$).

Таким образом, можно полагать, что полиморфный локус *rs17366743* гена *ADIPOQ* является маркером

риска развития СД2 и связанных с ним осложнений у жителей Республики Башкортостан, однако его значимость для диагностики заболевания и тяжести его течения требует дальнейшего изучения.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа получила частичную финансовую поддержку РФФИ 18-015-00050 и РФФИ 14-06-97003 р_поволжье.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Ruan H, Dong LQ. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *J Mol Cell Biol.* 2016;8(2):101-109. doi: <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjw014>
- Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1784-1792. doi: <https://doi.org/10.1172/jci29126>
- Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(1):15-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.09.003>
- Hui E, Xu A, Chow WS, et al. Hypoadiponectinemia as an independent predictor for the progression of carotid atherosclerosis: a 5-year prospective study. *Metab Syndr Relat Disord.* 2014;12(10):517-522. doi: <https://doi.org/10.1089/met.2014.0024>
- Matsuzawa Y. Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010;86(2):131-141. doi: <https://doi.org/10.2183/pjab.86.131>
- Xu A, Vanhoutte PM. Adiponectin and adipocyte fatty acid binding protein in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;302(6):H1231-H1240. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00765.2011>
- Wang Y, Zhang D, Liu Y, et al. Association study of the single nucleotide polymorphisms in adiponectin-associated genes with type 2 diabetes in Han Chinese. *J Genet Genomics.* 2009;36(7):417-423. doi: [https://doi.org/10.1016/s1673-8527\(08\)60131-9](https://doi.org/10.1016/s1673-8527(08)60131-9)
- Warren LL, Li L, Nelson MR, et al. Deep resequencing unveils genetic architecture of ADIPOQ and identifies a novel low-frequency variant strongly associated with adiponectin variation. *Diabetes.* 2012;61(5):1297-1301. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-0985>
- Heid IM, Wagner SA, Gohlke H, et al. Genetic architecture of the APM1 gene and its influence on adiponectin plasma levels and parameters of the metabolic syndrome in 1727 healthy caucasians. *Diabetes.* 2006;55(2):375-384. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db05-0747>
- Hivert MF, Manning AK, Mcateer JB, et al. Common variants in the adiponectin gene (ADIPOQ) associated with plasma adiponectin levels, type 2 diabetes, and diabetes-related quantitative traits: the Framingham Offspring Study. *Diabetes.* 2008;57(12):3353-3359. doi: <https://doi.org/10.2337/db08-0700>
- Tsai MK, Wang HM, Shiang JC, et al. Sequence variants of ADIPOQ and association with type 2 diabetes mellitus in Taiwan Chinese Han Population. *Scientific World Journal.* 2014;2014:650393. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/650393>
- Du W, Li Q, Lu Y, et al. Genetic variants in ADIPOQ gene and the risk of type 2 diabetes: a case-control study of Chinese Han Population. *Endocrine.* 2011;40(3):413-422. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-011-9488-8>
- Ramya K, Ayyappa KA, Ghosh S, et al. Genetic association of ADIPOQ gene variants with type 2 diabetes, obesity and serum adiponectin levels in South Indian Population. *Gene.* 2013;532(2):253-262. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.09.012>
- Chu H, Wang M, Zhong D, et al. ADIPOQ polymorphisms are associated with type 2 diabetes mellitus: a metaanalysis study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013;29(7):532-545. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2424>
- Han LY, Wu QH, Jiao ML, et al. Associations between single-nucleotide polymorphisms (+45t>G, +276g>T, -11377c>G, -11391g>A) of adiponectin gene and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *Diabetologia.* 2011;54(9):2303-2314. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2202-9>
- Tanimura D, Shibata R, Izawa H, et al. Relation of a common variant of the adiponectin gene to serum adiponectin concentration and metabolic traits in an aged Japanese Population. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(3):262-269. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.201>
- Vasseur F. 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. *Hum Mol Genet.* 2002;11(21):2607-2614. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/11.21.2607>
- Алексеева Л.Л., Игнатъев П.М., Осаковский В.Л., и др. Ассоциация полиморфных маркеров гена адипонектина с диабетической ретинопатией при сахарном диабете 2-го типа у якутов. // *Якутский медицинский журнал.* — 2011. — №1. — С. 37-40. [Alekseeva LL, Ignatyev PM, Osakovsky VL, et al. Association of polymorphic markers of adiponectine gene with diabetic retinopathy at type 2 diabetes mellitus in the Yakuts. *Yakut Medical Journal.* 2011;1:37-40. (In Russ.)].
- Сметнев С.А., Мешков А.Н. Роль пептидных гормонов (адипонектин, лептин, инсулин) в патогенезе атеросклероза. //

- Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2015. — Т. 11. — № 5. — С. 522-528. [Smetnev SA, Meshkov AN. The role of peptide hormones (adiponectin, leptin, insulin) in the pathogenesis of atherosclerosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015;11(5):522-528. (In Russ.)].
20. Бабак О.Я., Клименко Н.Н. Физиологическая и патофизиологическая роль адипонектина в комплексном регулировании обмена веществ и развитии сердечно-сосудистых заболеваний. // *Украинский терапевтический журнал.* — 2010. — № 2. — С. 94-100. [Babak OYa, Klimenko NN. Physiological and pathophysiological roles of adiponectin in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases. *Ukrainian Therapeutic Journal.* 2010;2:94-100. (In Russ.)].
 21. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, et al. 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. *Diabetes.* 2001;50(5):1126-1133. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.5.1126>
 22. Schwarz PE, Govindarajulu S, Towers W, et al. Haplotypes in the promoter region of the ADIPOQ gene are associated with increased diabetes risk in a German Caucasian Population. *Horm Metab Res.* 2006;38(7):447-451. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2006-947842>
 23. Исакова Ж.Т., Лунегова О.С., Талайбекова Э.Т., и др. Ассоциация полиморфного маркера G276t гена адипонектина с развитием метаболического синдрома у пациентов киргизской национальности. // *Терапевтический архив.* — 2015. — Т. 87. — № 10. — С. 85-90. [Isakova ZhT, Lunegova OS, Talaibekova ET, et al. Association of adiponectin gene G276t polymorphism with the development of metabolic syndrome in ethnic Kyrgyz patients. *Ter Arkh.* 2015;87(10):85-90. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2015871085-90>
 24. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Adiponectin: probe of the molecular paradigm associating diabetes and obesity. *World J Diabetes.* 2015;6(1):151-166. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i1.151>
 25. Rohde K, Keller M, Horstmann A, et al. Role of genetic variants in ADIPOQ in human eating behavior. *Genes Nutr.* 2015;10(1):449. doi: <https://doi.org/10.1007/s12263-014-0449-8>
 26. Gu HF, Abulaiti A, Ostenson CG, et al. 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(Supplement 1):S31-S35. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2007.s31>
 27. Hara K, Boutin P, Mori Y, et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese Population. *Diabetes.* 2002;51(2):536-540. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.2.536>
 28. Ходырев Д.С., Никитин А.Г., Бровкин А.Н., и др. Анализ ассоциации полиморфных маркеров генов ADIPOQ, ADIPOR1 и ADIPOR2 с сахарным диабетом 2-го типа. // *Сахарный Диабет.* — 2015. — Т. 18. — № 2. — С. 5-11. [Khodyrev DS, Nikitin AG, Brovkin AN, et al. Association of polymorphisms of the ADIPOQ, ADIPOR1 and ADIPOR2 genes with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2015;18(2):5-11. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/dm201525-11>
 29. Potapov VA, Chistiakov DA, Dubinina A, et al. Adiponectin and adiponectin receptor gene variants in relation to type 2 diabetes and insulin resistance-related phenotypes. *Rev Diabet Stud.* 2008;5(1):28-37. doi: <https://doi.org/10.1900/rds.2008.5.28>
 30. Filippi E, Sentinelli F, Trischitta V, et al. Association of the human adiponectin gene and insulin resistance. *Eur J Hum Genet.* 2004;12(3):199-205. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201120>

Рукопись получена: 31.10.17

Одобрена к публикации: 01.11.18

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Авзалетдинова Диана Шамильевна, к.м.н. [Diana S. Avzaletdinova, MD, PhD]; адрес: 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, 3 [address: 3 Lenina street, Ufa, Russia, 450008]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1590-6433>; eLibrary SPIN: 5540-6951; e-mail hypnocrat@mail.ru

Шарипова Лейсан Фаритовна [Liaisan F. Sharipova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4866-0983>; eLibrary SPIN: 6997-7627; e-mail: ecolab_203@mail.ru

Кочетова Ольга Владимировна, к.б.н. [Olga V. Kochetova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2071-0969>; eLibrary SPIN: 3461-3952; e-mail: olga_mk78@mail.ru

Моругова Татьяна Вячеславовна, д.м.н., проф. [Tatiana V. Morugova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7405-486X>; eLibrary SPIN: 2976-9605; e-mail: ecolab_203@mail.ru

Мустафина Ольга Евгеньевна, д.б.н., проф. [Olga E. Mustafina, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5118-6533>; eLibrary SPIN: 5757-8712; e-mail: ecolab_203@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Авзалетдинова Д.Ш., Кочетова О.В., Шарипова Л.Ф., Моругова Т.В., Мустафина О.Е. Ассоциация аллелей гена адипонектина с сахарным диабетом 2-го типа у жителей Башкортостана. // *Проблемы эндокринологии.* — 2019. — Т. 65. — №1. — С. 31-38. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9426>

TO CITE THIS ARTICLE:

Avzaletdinova DS, Kochetova OV, Sharipova LF, Morugova TV, Mustafina OE. Association of adiponectin gene alleles with type 2 diabetes mellitus in residents of Bashkortostan. *Problems of Endocrinology.* 2019;65(1):31-38. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9426>