

Ассоциация полиморфного маркера G276T гена адипонектина с абдоминальным ожирением в кыргызской популяции

Д.м.н. Ж.Т. ИСАКОВА^{1*}, н.с. Э.Т. ТАЛАЙБЕКОВА¹, в.н.с. О.С. ЛУНЕГОВА², н.с. Д.А. АСАМБАЕВА¹, к.м.н. А.С. КЕРИМКУЛОВА², д.б.н. А.А. АЛДАШЕВ¹

¹Институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызская Республика; ²Национальный центр кардиологии и терапии, Бишкек, Кыргызская Республика

У пациентов кыргызской национальности изучали взаимосвязь полиморфного локуса G276T гена адипонектина с развитием абдоминального ожирения (АО). Обследовали 288 человек в возрасте 40—70 лет. 139 пациентов (81 женщина, 58 мужчин) с АО и 149 человек (62 женщины и 87 мужчин) без АО (группа сравнения). Измеряли антропометрические показатели, артериальное давление, уровни глюкозы, инсулина, лептина и оценивали липидный состав крови. Генотипы полиморфизма G276T гена адипонектина (АН) определяли методом ПЦР-ПДРФ. Выявлена взаимосвязь полиморфного маркера G276T гена АН с развитием АО у женщин. У женщин с АО выявлен 31% носителей аллеля Т, в контрольной группе — 17% ($\chi^2=7,89$; $p=0,005$). При генотипах GT+TT и аллеле Т повышается риск развития АО (ОШ=2,5; 95% ДИ: 1,25—4,97 для генотипа и ОШ=2,2; 95% ДИ: 1,26—4,00 для аллеля). У мужчин подобных связей не обнаружено. У женщин с АО и генотипом GT+TT чаще, чем у гомозигот GG, встречались сахарный диабет 2-го типа (64% против 37%; $p=0,017$), гипертриглицеридемия (41% против 16,2%; $p=0,016$), высокий уровень глюкозы ($7,74\pm 3,3$ против $6,52\pm 1,17$; $p=0,033$) и индекс НОМА ($3,5\pm 1,7$ против $2,63\pm 1,24$; $p=0,02$). Таким образом, полиморфный вариант 276T гена адипонектина ассоциирован с абдоминальным ожирением, СД2, гипергликемией и гипертриглицеридемией у женщин кыргызской национальности.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, полиморфизм G276T гена адипонектина, кыргызская популяция.

The association between adiponectin G276T gene polymorphic marker and abdominal obesity in a Kyrgyz population

ZH.T. ISAKOVA¹, E.T. TALAIIBEKOVA¹, O.S. LUNEGOVA², D.A. ASAMBAEVA¹, A.S. KERIMKULOVA², A.A. ALDASHEV¹

¹Institute of Molecular Biology, Bishkek, Kyrgyz Republic; ²National Centre of Cardiology and Therapy, Bishkek, Kyrgyz Republic

A population of ethnic Kyrgyz was examined with a view to elucidating the relationship between the adiponectin G276T gene polymorphic locus and the development of abdominal obesity (AO). The study included 288 subjects at the age between 40 and 70 years. 139 of them (81 women and 58 men) presented with AO while 149 without obesity (62 women and 87 men) constituted the control group. The measured anthropometric parameters included arterial pressure, blood glucose, insulin, and leptin levels, blood lipid composition. Genotypes of adiponectin (AN) G276T gene polymorphism were identified by means of PCR-RFLP analysis. The relationship between the presence of the adiponectin G276T gene polymorphic and the development of abdominal obesity in the women was demonstrated. Specifically, 31% of the women with AO were carriers of T allele compared with 17% in the control group ($\chi^2=7.89$; $p=0.005$). The GT+TT genotype and carriage of T allele were associated with an increased risk of development of abdominal obesity (OR=2.5; 95% CI=1.25—4.97 for the genotype and OR=2.2; 95% CI=1.26—4.000 for the allele). No such relationship was documented among men. The women with AO and GT+TT genotype more frequently than homozygotes presented with type 2 diabetes mellitus (64 and 37% respectively; $p=0.017$), hypertriglyceridemia (41 and 16.2% respectively; $p=0.016$), and enhanced blood glucose level (7.74 ± 3.3 and 6.52 ± 1.17 ; $p=0.033$). Moreover, their HOMA index was higher than in the homozygotes (3.5 ± 1.7 and 2.63 ± 1.24 respectively; $p=0.02$). It is concluded that the adiponectin G276T gene polymorphic variant in the women of Kyrgyz ethnicity is associated with abdominal obesity, type 2 diabetes mellitus, hyperglycemia, and hypertriglyceridemia.

Key words: abdominal obesity, adiponectin G276T gene polymorphism, Kyrgyz population.

Абдоминальное ожирение (АО) и связанные с ним инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет 2-го типа (СД2), метаболический синдром (МС), артериальная гипертензия (АГ) являются одной из серьезнейших медико-социальных и экономических проблем XXI века [1]. По данным ВОЗ, около 20—30% людей в мире страдают ожирением [1]. В настоящее время в Кыргызской Республике по сравнению с 80—90 годами прошлого столетия количество людей с избыточной массой тела и ожирением (в том числе абдоминальным) возросла почти в 2 раза и составляет 30,8, 25,7 и 52,3% соответственно [2, 3]. Ожирение имеет генетическую со-

ставляющую и проявляется при гиподинамии и переедании. С развитием пищевой индустрии характер питания многих популяций (особенно в городах) изменился, в рационе питания преобладает провоцирующее ожирение «готовая еда», богатая углеводами и жирами.

АО встречается наиболее часто у лиц с наследственной предрасположенностью к полноте. В настоящее время найдено множество генов-кандидатов, предположительно участвующих в патогенезе ожирения и связанных с ним заболеваний. Важным связующим звеном между АО и ИР, СД2, МС и АГ является адипонектин (АН), который вырабатыва-

ется адипоцитами жировой ткани [4]. АН поддерживает метаболический баланс в норме, участвует в регуляции углеводного и жирового обмена за счет повышения чувствительности тканей к инсулину и снижения синтеза триглицеридов [5, 6]. Продукция АН в организме контролируется геном АН, который локализован на длинном плече третьей хромосомы в локусе 3q27 [7]. В гене АН имеется несколько полиморфных локусов. Полиморфный участок G276T, локализованный во втором интроне гена АН, является наиболее изученным и ассоциирован с развитием ожирения, ИР, СД2 и МС [8–10].

Цель исследования — изучить распространенность аллелей полиморфного локуса G276T гена АН в кыргызской популяции и оценить роль данного полиморфного маркера в развитии АО у пациентов кыргызской национальности.

Материал и методы

Обследовали 288 человек в возрасте 40–70 лет (средний возраст $52,3 \pm 8,2$ года), из которых 139 (81 женщина, 58 мужчин) с АО и 149 (62 женщины, 87 мужчин) без АО (контроль). Все лица, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие. Регистрировали антропометрические параметры [(масса тела, рост, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), индекс массы тела (ИМТ) и отношение окружности талии к окружности бедер ОТ/ОБ)]. ИМТ вычисляли по формуле: $\text{ИМТ} = \text{рост (см)} / \text{масса тела (кг)}^2$. При $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ диагностировали ожирение. Абдоминальное ожирение диагностировали при $\text{ОТ} \geq 88 \text{ см}$ у женщин и $\geq 102 \text{ см}$ у мужчин.

Артериальное давление (АД) оценивали по результатам среднего из двух измерений. За АД принимали значения $\text{САД} \geq 140 \text{ мм рт.ст.}$, $\text{ДАД} \geq 90 \text{ мм рт.ст.}$

Лабораторные методы исследования включали определение гликемии, уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), которое проводилось на биохимическом анализаторе («Beckman», США). Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда [11]. Содержание лептина и иммунореактивного инсулина исследовали в сыворотке методом иммуноферментного анализа в лаборатории Hospital Saint-Vincent De Paul (Париж, Франция). Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR высчитывался по формуле: $\text{НОМА} = (\text{инсулин сыворотки, мкМЕ/мл} \times \text{сахар плазмы (ммоль/л)}) / 22,5$. ИР диагностировали при значении индекса НОМА-IR $\geq 2,77$.

ДНК выделяли из периферической крови стандартным фенольно-хлороформным методом. Полиморфизм G276T гена АН определяли методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов с использованием специфических праймеров (прямой —

5'-GGCCTCTTTCATCACAGACC-3', обратный — 5'-AGATGCAGCAAAGCCAAAGT-3'). Для расщепления ПЦР-продуктов использовали фермент BsmI. После рестрикции получены три генотипа: ТТ — 196 п.н., GT — $196 \pm 148 + 48$ п.н., и GG — 148 ± 48 п.н.

Обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica v.7.0. («Stat-Soft») и GraphPad Prism v 5.0. Для сравнения показателей использовался *t*-критерий Стьюдента для переменных с нормальным распределением (данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение) и U-теста Манна—Уитни для переменных с непараметрическим распределением (данные представлены как медиана, 25-й и 75-й квартили). Анализ связи двух количественных признаков проводился методом ранговой корреляции по Спирмену. Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям равновесия Харди—Вайнберга и для сравнения частот генотипов и аллелей в выборках больных и здоровых использовался критерий χ^2 . Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$. Для оценки роли генетического маркера (аллеля или генотипа) в развитии АО рассчитывали отношение шансов (ОШ). ОШ более 1 рассматривали как фактор риска.

Результаты и обсуждение

Частота встречаемости генотипов полиморфизма G276T гена АН в кыргызской популяции была следующей: 53% (153/288) имеют генотип GG, 43% — гетерозиготный генотип GT (124/288) и 4% (11/288) — редкий гомозиготный генотип TT, соответственно частота аллеля G — 0,75, аллеля T — 0,25. Таким образом, в кыргызской популяции частота встречаемости аллелей G и T полиморфизма G276T гена АН совпадает с данными, полученными при изучении других популяционных групп: относительно высокая частота G аллеля (0,65–0,80) и низкая T аллеля (0,20–0,35) [9, 10, 12]. Поскольку генотип TT встречается относительно редко (менее 5%) для проведения дальнейшего статистического анализа лица с наличием T аллели были объединены в одну группу (TT+GT).

В связи с тем, что имеются гендерные различия в частоте встречаемости АО, анализ взаимосвязи полиморфного маркера G276T гена АН с предрасположенностью к АО у мужчин и женщин проводили отдельно. У женщин с АО (по сравнению с группой женщин и мужчин без АО) генотип GT+TT и аллель T встречались статистически значимо чаще ($\chi^2=6,91$; $p=0,009$ для генотипов, $\chi^2=7,89$; $p=0,005$ для аллелей), что свидетельствует об ассоциации аллеля T полиморфного маркера G276T гена АН с развитием АО у женщин кыргызской национальности (табл. 1).

При генотипах GT+TT и аллеле T повышается риск развития АО (ОШ=2,5; 95% ДИ 1,25–4,97 для

генотипа и ОШ=2,2; 95% ДИ 1,26—4,00 для аллеля). Выявленные особенности в ассоциации аллеля Т и генотипов GT+TT с повышенным риском развития АО отмечены лишь у женщин. У мужчин подобных связей с аллелем Т не обнаружено. В группе мужчин с АО, наоборот, наблюдалась тенденция к увеличению частоты встречаемости аллеля G локуса G276T гена АН.

АО сопутствуют ИР и гиперинсулинемия, которые являются основными предикторами развития СД2 [13]. В нашем исследовании только у женщин, носителей аллеля Т, отмечена тенденция к увеличению вероятности развития ИР (53% против 35%), однако это различие не достигало уровня статистической значимости.

Пациенты с АО имеют повышенный риск развития СД2 [8, 13]. В нашем исследовании у 50% женщин и 59% мужчин с АО был выявлен СД2. У женщин с АО СД2 статистически значимо чаще встречался при наличии аллеля Т (64%), чем при наличии аллеля G (37%) ($p=0,017$) (см. рисунок). У женщин с АО при наличии аллеля 276Т, риск развития СД2 повышается почти в 3 раза (ОШ=2,87; 95% ДИ 1,16—7,10; $p=0,026$).

У носителей аллеля Т выше уровень глюкозы ($7,74 \pm 3,3$ против $6,52 \pm 1,17$; $p=0,033$) и индекс НОМА-ИР ($3,5 \pm 1,7$ против $2,63 \pm 1,24$; $p=0,02$), чем у носителей аллеля G. Таким образом, аллель Т полиморфизма G276T гена АН ассоциирован с гипергликемией и служит генетическим маркером риска развития гипергликемии и СД2 у женщин с АО.

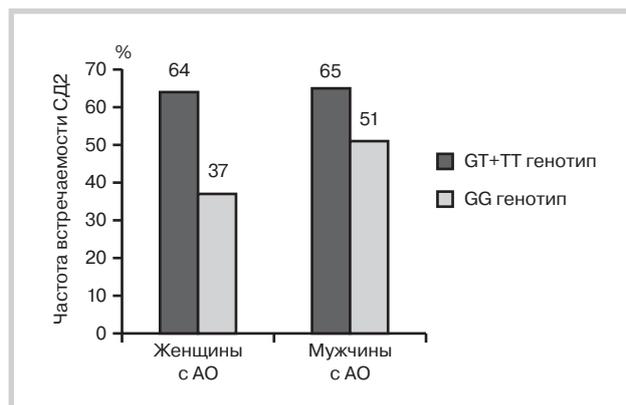
Одним из возможных механизмов развития ИР при СД2 и АО может быть уменьшение плотности инсулиновых рецепторов на поверхности гипертрофированных адипоцитов [14] и/или увеличение секреции адипоцитами лептина, ФНО- α , ИЛ-6, угнетающих экспрессию АН [15].

АО сопровождается нарушением липидного обмена [14]. В нашем исследовании нарушение жирового обмена у женщин и мужчин с АО проявлялось в виде ожирения, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и снижения уровня ХС ЛПВП. Ожирение констатировали при ИМТ ≥ 30 кг/м². Наличие гиперхолестеринемии признавалось при уровне ОХС $\geq 5,2$ ммоль/л, гипертриглицеридемии — при уровне ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л. Повышение уровня ХС ЛПНП признавали при его значениях $> 2,58$ ммоль/л, снижение уровня ХС ЛПВП — при его значениях $\leq 1,3$ ммоль/л у женщин и $\leq 1,03$ ммоль/л у мужчин.

Таблица 1. Распределение генотипов и аллелей полиморфизма G276T гена адипонектина у женщин и у мужчин с наличием и отсутствием абдоминального ожирения

Показатель	Женщины (n=143)		Мужчины (n=145)		χ^2, p	
	АО+	АО-	АО+	АО-	ж	м
Генотипы и аллели						
GG	37 (46)	42 (68)	35 (60)	39 (45)	$\chi^2=6,91$	$\chi^2=3,35$
GT+TT	44 (54)	20 (32)	23 (40)	48 (55)	$p=0,009$	$p=0,07$
G	111 (69)	103 (83)	92 (79)	124 (57)	$\chi^2=7,89$	$\chi^2=2,37$
T	51 (31)	21 (17)	24 (21)	50 (23)	$p=0,005$	$p=0,12$

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%).



Частота встречаемости СД2 у женщин и у мужчин с абдоминальным ожирением — носителей различных генотипов полиморфизма G276T гена адипонектина.

Среди всех видов гиперлипидемий у женщин с АО статистически значимо чаще выявлялась гипертриглицеридемия (табл. 2). При анализе взаимосвязи полиморфизма G276T гена АН с основными показателями липидного спектра крови были получены следующие результаты. У носителей Т аллеля гиперхолестеринемия, повышение уровня ЛПНП и сниженный уровень ХС ЛПВП встречались несколько чаще, однако различия не достигали уровня статистической значимости (см. табл. 2). При изучении гендерных различий оказалось, что у женщин с АО при носительстве аллеля Т достоверно чаще встречается гипертриглицеридемия (41% против 16,2%; $p=0,016$); в 3,5 раза повышается риск иметь уровень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (ОШ=3,5; 95% ДИ 1,23—10,3; $p=0,015$). Таким образом, аллель Т полиморфизма G276T гена АН ассоциирован с гипертриглицеридемией и может рассматриваться как генетический маркер избыточного накопления триглицеридов в адипоцитах при АО.

Одним из возможных механизмов гипертриглицеридемии при АО может быть уменьшение продукции АН под действием высокой концентрации лептина [16].

Для уточнения патогенеза АО определяли уровень лептина и инсулина в сыворотке. У больных с АО по сравнению с контрольной группой концентрация лептина была увеличена — 13,2 нг/мл (5,7; 18,7) против 8,6 нг/мл (4,0; 11,0) ($p=0,001$). У женщин уровень лептина был в 3,0 раза выше, чем у мужчин. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях [15].

Таблица 2. Показатели липидного спектра крови у женщин и мужчин с абдоминальным ожирением, носителей различных генотипов полиморфизма G276T гена адипонектина

Показатель	Женщины с АО		Мужчины с АО	
	GG (n=37)	GT+TT (n=44)	GG (n=35)	GT+TT (n=23)
Ожирение ИМТ ≥ 30 кг/м ²	26 (70)	32 (73)	19 (54)	17 (74)
ГХС, ОХС $> 5,2$ ммоль/л	8 (21,6)	16 (36)	13 (37)	9 (39)
ЛПНП $> 2,58$ ммоль/л	20 (54)	30 (68)	30 (85)*	19 (82)
ТГ $> 1,7$ ммоль/л	6 (16,2)	18 (41)*	17 (48,5)*	9 (39)
ЛПВП $< 1,3$ ммоль/л (у женщин); $< 1,03$ ммоль/л (мужчин)	13 (35)	20 (45)	17 (48,5)	15 (65)

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%).

* — $p < 0,05$ при сравнении женщин с генотипом GG и GT+TT; # — $p < 0,05$ при сравнении женщин и мужчин с генотипом GG.

Результаты корреляционного анализа подтвердили связь количества жировой ткани с лептинорезистентностью; наиболее высокий ИМТ имел место при высоких концентрациях лептина ($r=0,70$; $p < 0,0001$ у мужчин и $r=0,78$; $p < 0,0001$ у женщин). Достоверная положительная корреляционная связь выявлена между уровнем лептина и ОТ ($r=0,69$; $p=0,0001$ у мужчин и $r=0,56$; $p=0,002$ у женщин), ОБ ($r=0,63$; $p=0,0001$ у мужчин и $r=0,55$; $p=0,002$ у женщин). Таким образом, высокая концентрация лептина ассоциируется с лептинорезистентностью и прямо связана с массой жировой ткани; уровень лептина увеличивается пропорционально количеству жировой ткани, определяющей ОБ и ОТ. Повышенное содержание лептина при АО объясняется дисбалансом адипоцитов и нарушением функциональной активности жировой ткани [16].

Концентрация лептина позитивно коррелирует с концентрацией инсулина ($r=0,65$; $p=0,0001$ у мужчин и $r=0,35$; $p=0,007$ у женщин) и с индексом НОМА-IR ($r=0,52$; $p=0,0001$ у мужчин и $r=0,27$; $p=0,03$ у женщин). Уровень инсулина был достоверно выше у пациентов с АО 11,03 (7,3; 15,4) мкЕд/мл, чем у лиц контрольной группы 9,6 мкЕд/мл (5,22; 11,4) ($p=0,0020$). Содержание инсулина у женщин и мужчин с АО, носителей различных генотипов гена АН не различалось.

У больных с АО выявлена положительная корреляция между уровнем инсулина и ИМТ ($r=0,3416$; $p=0,0001$), ОТ ($r=0,4169$; $p=0,0001$), ОБ ($r=0,3376$; $p=0,0001$), содержанием ТГ ($r=0,2275$; $p=0,020$) и САД ($r=0,2275$; $p=0,020$). Таким образом, избыток инсулина взаимосвязан с количеством висцерально-абдоминального жира и атерогенной фракцией липидов — ТГ.

Гиперлептинемия и гиперинсулинемия при АО могут быть причиной гипoadипонектинемии [13, 14]. Снижение концентрации АН ассоциируется с ИР [6, 15, 16]. Введение АН экспериментальным животным нормализует чувствительность клеток к инсулину и может корректировать гипергликемию, ассоциированную с ожирением [11, 12]. АН, повышая чувствительность тканей к инсулину за счет повышения фосфорилирования тирозина инсулино-

вого рецептора, препятствует развитию ИР [7]. Полагают, что АН является одним из связующих звеньев между АО, гиперинсулинемией, ИР и СД2 [15].

В кыргызской популяции нами выявлена связь между полиморфным маркером G276T гена АН и АО. Риск развития АО, СД2, гипергликемии и гипертриглицеридемии у женщин кыргызской национальности ассоциируются с носительством аллеля Т (GG+GT) полиморфного маркера G276T гена АН. Наши результаты согласуются с данными S. Yu и соавт. [17], обнаружившими ассоциацию аллеля Т и генотипа ТТ маркера G276T гена АН с ожирением и СД2. У больных СД2 с генотипом ТТ на фоне существенного снижения концентрации АН отмечалось повышение уровня С-реактивного белка, уровня фибриногена, индекса НОМА. Генотип GG отрицательно коррелировал с ИМТ, ОТ и ОБ. Ассоциация аллеля Т и генотипов GT, TT с низким уровнем АН, высоким риском развития ИР, ожирения, СД2 и МС подтверждена и в других популяциях [15–18]. Однако в других работах с участием популяций японцев, немцев и французов, оказалось, что аллель Т, а также GT- и TT-генотипы играют протективную роль в развитии ИР и ожирения, а носительство GG генотипа и G аллеля связано с низким уровнем АН, липидными нарушениями, ИР, ожирением, СД2 и МС [19–22]. Столь противоречивые результаты свидетельствуют о крайне низкой их воспроизводимости в различных популяциях мира и о целесообразности исследования ассоциации полиморфизма G276T гена АН с конкретным заболеванием в разных регионах мира с учетом этнических особенностей изучаемой популяции.

Среди этнических кыргызов нами впервые определены частоты аллелей и генотипов полиморфизма G276T гена АН, которые сопоставимы с их частотами в других популяциях мира. Обнаружена связь полиморфного маркера G276T гена АН с АО. В кыргызской популяции частота встречаемости неблагоприятного аллеля Т полиморфизма G276T гена АН, ассоциированного с развитием АО, СД2, гипергликемией и гипертриглицеридемией составляет 0,25. Ассоциация аллеля Т полиморфного маркера G276T гена АН с повышенным риском разви-

тия АО отмечена лишь у женщин. Возможно, это обусловлено генетической гетерогенностью АО у мужчин и женщин, а также гендерными особенностями регуляции экспрессии гена АН.

Авторы выражают благодарность Е. Неier из Muséum National d'Histoire Naturelle — Centre National de la Recherche Scientifique (Париж, Франция) за проведение биохимических анализов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — А.А. Алдашев, Ж.Т. Исакова, О.С. Лунегова

Подбор больных, верификация диагноза и обработка клинической части материала — О.С. Лунегова, А.С. Керимкулова

Проведение экспериментальной части работы (забор крови, выделение ДНК, генотипирование) — Э.Т. Талайбекова, Д.А. Асамбаева

Статистическая обработка данных — Ж.Т. Исакова, Э.Т. Талайбекова

Написание текста статьи — Ж.Т. Исакова

Редактирование — А.А. Алдашев

ЛИТЕРАТУРА

- Haslam DW, James WPT. Obesity. *The Lancet*. 2005;366(9492):1197-1209. doi: 10.1016/s0140-6736(05)67483-1.
- Айтбаев К.А., Хамзамулин Р.О., Мейманалиев Т.М., и др. Эпидемиология ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии среди постоянных жителей высокогорья Тянь-Шаня и Памира. Актуальные проблемы кардиологии в зонах нового экономического освоения. — Иркутск; 1978. — С. 27-28. [Aitbaev KA, Hamzamulin RO, Meimanaliev TM, et al. *Epidemiologija ishemicheskoj bolezni serdca i arterial'noj gipertonii sredi postojannyh zhitelej vysokogor'ja Tjan'-Shanja i Pamira. Aktual'nye problemy kardiologii v zonah novogo jekonomicheskogo osvoenija*. Irkutsk; 1978.].
- Полупанов А.Н., Халматов А.Н., Алтымышева А.Т., и др. Распространенность сердечно-сосудистых факторов риска среди жителей Кыргызской Республики. Распространенность метаболических факторов риска. // Центрально-Азиатский Медицинский журнал. — 2013. — Т. 19. — №4 — С. 34–38. [Polupanov AG, Halmatov AN, Altymysheva AT et al. *Rasprostranennost' serdechno-sosudistyh faktorov riska sredi zhitelej Kyrgyzskoj Respubliki. Rasprostranennost' metabolicheskikh faktorov riska. Journal of Central Asian Health Services Research*. 2013;19(4):34-38.].
- Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, et al. Adiponectin — a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2006;8(3):264-280. doi: 10.1111/j.1463-1326.2005.00510.x
- Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat. Med*. 2002;8(11):1288-1295. doi: 10.1038/nm788
- Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes. Rev*. 2005;6(1):13-21. doi: 10.1111/j.1467-789X.2005.00159.x
- Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int. J. Obes*. 2000;24(7):861-868. doi: 10.1038/sj.ijo.0801244
- Sheng T, Yang K. Adiponectin and its association with insulin resistance and type 2 diabetes. *Journal of Genetics and Genomics*. 2008;35(6):321-326. doi: 10.1016/s1673-8527(08)60047-8
- Siitonen N, Pulkkinen L, Lindström J, et al. Association of ADIPOQ gene variants with body weight, type 2 diabetes and serum adiponectin concentrations: the Finnish Diabetes Prevention Study. *BMC Med. Genet*. 2011;12(1):5. doi: 10.1186/1471-2350-12-5
- Snop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003;46(4):459-469. doi: 10.1007/s00125-003-1074-z
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem*. 1972;18(6):499-502.
- 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: 10.2337/diabetes.50.5.1126.
- Kadowaki T. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J. Clin. Invest*. 2006;116(7):1784-1792. doi: 10.1172/jci29126.
- Lin C-H. Influence of Adiponectin Gene Polymorphisms on Adiponectin Serum Level and Insulin Resistance Index in Taiwanese Metabolic Syndrome Patients. *The Chinese Journal of Physiology*. 2012;55(6):405-411. doi: 10.4077/cjp.2012.baa081
- Comizio R, Pietrobella A, Tan YX, et al. Total body lipid and triglyceride response to energy deficit: relevance to body composition models. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 1998;274(5):E860-E866.
- Halaas J, Gajiwala K, Maffei M, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*. 1995;269(5223):543-546. doi: 10.1126/science.7624777
- Yu SY, Ryu HK, Park HJ, et al. Adiponectin gene SNP 276G → T, nutrient intakes, and cardiovascular disease risk in Korean type 2 DM patients. *Nutrition research and practice*. 2007;1(4):363. doi: 10.4162/nrp.2007.1.4.363
- Filippi E, Sentinelli F, Trischitta V, et al. Association of the human adiponectin gene and insulin resistance. *Eur. J. Hum. Genet*. 2003;12(3):199-205. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201120
- Salmenniemi U, Zacharova J, Ruotsalainen E, et al. Association of Adiponectin Level and Variants in the Adiponectin Gene with Glucose Metabolism, Energy Expenditure, and Cytokines in Offspring of Type 2 Diabetic Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(7):4216-4223. doi: 10.1210/jc.2004-2289
- Fredriksson J, Carlsson E, Orho-Melander M, et al. A polymorphism in the adiponectin gene influences adiponectin expression levels in visceral fat in obese subjects. *Int. J. Obes*. 2005;30(2):226-232. doi: 10.1038/sj.ijo.0803138.
- González-Sánchez JL, Zabena CA, Martínez-Larrad MT, et al. An SNP in the Adiponectin Gene Is Associated with Decreased Serum Adiponectin Levels and Risk for Impaired Glucose Tolerance. *Obesity*. 2005;13(5):807-812. doi: 10.1038/oby.2005.91
- 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: 10.2337/diabetes.51.2.536