

Ассоциация полиморфного маркера Val109Asp гена оментина с абдоминальным ожирением в кыргызской популяции

Д.м.н. Ж.Т. ИСАКОВА^{1*}, н.с. Э.Т. ТАЛАЙБЕКОВА¹, н.с. Д.А. АСАМБАЕВА¹, к.м.н. А.С. КЕРИМКУЛОВА², к.м.н. О.С. ЛУНЕГОВА², д.м.н. Н.М. АЛДАШЕВА³, д.б.н. А.А. АЛДАШЕВ¹

¹Институт молекулярной биологии и медицины, 720040, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Тоголок-Молдо, 3; ²Национальный центр кардиологии и терапии, 720040, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Тоголок-Молдо, 3; ³Кыргызско-русский славянский университет, 720000, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Киевская, 44

Цель работы — изучить ассоциацию полиморфного маркера Val109Asp гена оментина с развитием абдоминального ожирения (АО) в кыргызской популяции.

Материал и методы. В исследование были включены не имеющие родства между собой 297 человек кыргызской национальности, из которых 127 были с абдоминальным ожирением (46 мужчин и 81 женщина, средний возраст 53±7,0 лет). Абдоминальное ожирение диагностировали при окружности талии ≥88 см у женщин и ≥102 см у мужчин. Контрольную группу составили 170 практически здоровых лиц (107 мужчин и 63 женщины, средний возраст 51±9 лет) без АО, метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Идентификация аллельных вариантов полиморфного маркера Val109Asp гена оментина проводилась методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ).

Результаты. Распределение генотипов гена оментина среди больных с абдоминальным ожирением составило: Asp109Asp — 48%, Val109Asp — 40% и Val109Val — 12%, в группе контроля: Asp109Asp — 53%, Val109Asp — 43% и Val109Val — 4%. У больных с АО по сравнению с контрольной группой установлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа Val109Val полиморфного маркера Val109Asp гена оментина ($\chi^2=6,29$; $p=0,043$). В кыргызской популяции носительство генотипа Val109Val повышало риск развития АО в 3,12 раза (OR=3,12; 95% CI (1,23—7,90)), а носительство генотипа по распространенному аллелю Asp109Asp, напротив, оказывало протективное действие (OR=0,82; 95% CI (0,53—1,30)). Ассоциации аллельных вариантов полиморфного локуса Val109Asp гена оментина с АО не установлено. **Заключение.** Полиморфный маркер Val109Asp гена оментина ассоциирован с развитием АО в кыргызской популяции. С АО ассоциирован гомозиготный генотип Val109Val.

Ключевые слова: ген оментина, полиморфизм Val109Asp, ассоциация, абдоминальное ожирение, кыргызская популяция.

A polymorphic marker Val109Asp in the omentin gene are associated with abdominal obesity in the Kyrgyz population

Zh.T. ISAKOVA¹, E.T. TALAIIBEKOVA¹, D.A. ASAMBAEVA¹, A.S. KERIMKULOVA², O.S. LUNEGOVA², N.M. ALDASHEVA³, A.A. ALDASHEV¹

¹Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyz Republic; ²National Center of Cardiology and Internal Medicine, Bishkek, Kyrgyz Republic; ³Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz Republic

Aim — in this study, we investigated whether polymorphisms Val109Asp in the omentin gene are associated with abdominal obesity in the Kyrgyz population.

Material and methods. We genotyped 297 nonrelated adults Kyrgyz individuals. 127 patients (male — 46, female — 81, average age — 53±7,0) with abdominal obesity (elevated waist circumferences ≥102 cm for male subjects and ≥ 88 cm for female) and 170 non-obese control subjects (male — 107, female — 63, average age 51±9). Val109Asp polymorphisms analysis in the omentin gene were performed by PCR-RFLP method.

Results. There were significant differences in genotype distributions of rs2274907 between the obese and control cohorts ($p=0.01$). Frequencies of Asp109Asp, Val109Asp and Val109Val genotypes among patients with abdominal obesity were 48, 40 and 12%, respectively, that differed from those among controls (Asp109Asp — 53%, Val109Asp — 43% and Val109Val — 4%); there was significant difference in genotype frequencies between two groups ($\chi^2=6,29$; $p=0,043$). Homozygous genotype Val109Val was more frequent in the obese than non-obese group. The genotype Val109Val of omentin gene is associated with a high risk of developing abdominal obesity in the Kyrgyz population (OR=3,12; 95% CI 1,23—7,90). Homozygous genotype Asp109Asp, reduces the risk of developing abdominal obesity (OR=0,82; 95% CI 0,53—1,30). The allelic variants of the polymorphisms Val109Asp in the omentin gene were not found to be associated with abdominal obesity.

Conclusion. There is significant association between Val109Asp polymorphism in omentin gene and abdominal obesity in the Kyrgyz Population. An increased risk of abdominal obesity associated with homozygous genotype — Val109Val in omentin gene.

Keywords: omentin gene, Val109Asp polymorphism, association, abdominal obesity, kyrgyz population

doi: 10.14341/probl20166234-8

Список сокращений
 АО — абдоминальное ожирение
 ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
 ДАД — диастолическое артериальное давление
 ИМТ — индекс массы тела

МС — метаболический синдром
 ОБ — окружность бедер
 ОТ — окружность талии
 САД — систолическое артериальное давление
 СД1 — сахарный диабет 1-го типа

СД2 — сахарный диабет 2-го типа
ТГ — триглицериды
ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности

OR — odds ratio
НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

В связи с урбанизацией населения, повышением доступа к высококалорийным продуктам и снижением физической активности во всех странах мира за последние десятилетия увеличилось количество людей с избыточной массой тела и ожирением [1]. Согласно данным ВОЗ (2015), более 1,9 млрд взрослых людей в возрасте 18 лет и старше имеют избыточную массу тела, из них свыше 600 млн страдают от ожирения [2]. Эта проблема существует и в Кыргызстане. Данные Национального статистического комитета Кыргызской Республики за 2014 г. показывают, что в Кыргызстане 34,7% мужчин и 30,1% женщин имеют избыточную массу тела и 11,6% женщин и 8,4% мужчин страдают ожирением [3].

Длительная энергетическая несбалансированность между калориями, поступающими в организм, и калориями затрачиваемыми, закономерно приводит к накоплению в организме висцеральной жировой ткани, приводящей к избыточной массе тела и ожирению [4, 5]. Жировая ткань синтезирует ряд адипоцитокинов (лептин, адипонектин, резистин, висфатин, чемерин, васпин, апелин), участвующих в метаболизме углеводов и жиров [6]. Одним из недавно открытых секреторных белков висцеральной жировой ткани является оментин [7]. Идентифицировано две изоформы оментина: оментин-1 и оментин-2. В крови преимущественно циркулирует оментин-1, концентрация которого колеблется в пределах от 100 до 1 мкг/мл [8]. У больных с ожирением, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2-го типа (СД2) уровень оментина в крови понижен [8–12]. При этих заболеваниях низкий уровень оментина сочетается с высоким индексом массы тела (ИМТ) и инсулинорезистентности (НОМА-IR), а также с высоким уровнем триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [8–10]. Снижение уровня оментина сопровождается понижением в крови уровня адипонектина и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) [11, 12].

Оментин представляет собой белок, который состоит из 313 аминокислот с молекулярной массой 38 Кд [13]. Ген, кодирующий аминокислотную последовательность оментина, расположен в хромосоме 1 в локусе 1q22–q23 и состоит из 8 экзонов и 7

интронов [14]. В экзоне 4, в позиции 326 имеется полиморфный участок, обусловленный заменой в кодоне GAC нуклеотида аденина на тимин GTC (326 A→T), который ведет к аминокислотной замене аспарагина на валин в позиции 109 белка оментина (Val109Asp) [14].

В кыргызской популяции частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфного маркера Val109Asp гена оментина не изучалась, не проводилась также ассоциация его с абдоминальным ожирением среди взрослого населения.

Цель исследования — определить риск развития абдоминального ожирения в кыргызской популяции на основе оценки результатов анализа полиморфизма Val109Asp гена оментина.

Материал и методы

В исследование включены не имеющие родства между собой 297 человек кыргызской национальности, из которых 127 (46 мужчин и 81 женщина; средний возраст $53 \pm 7,0$ лет) с абдоминальным ожирением (АО), которое диагностировали при окружности талии (ОТ) ≥ 88 см у женщин и ≥ 102 см у мужчин (критерии FDA, 2005). Контрольную группу составили 170 практически здоровых лиц (107 мужчин и 63 женщины; средний возраст 51 ± 9 лет) без АО, сердечно-сосудистых заболеваний и с нормальными показателями углеводного и липидного обмена.

До начала обследования все пациенты были ознакомлены с целью работы и подписали добровольное письменное согласие на русском или кыргызском языках.

Сведения об авторах:

Исакова Жайнагуль Толоновна — д.м.н., зав. лаб. молекулярной диагностики ИМБиМ;
e-mail: jainagul@mail.ru

Талайбекова Эльнура Талайбековна — н.с. лаб. клеточной биологии ИМБиМ;

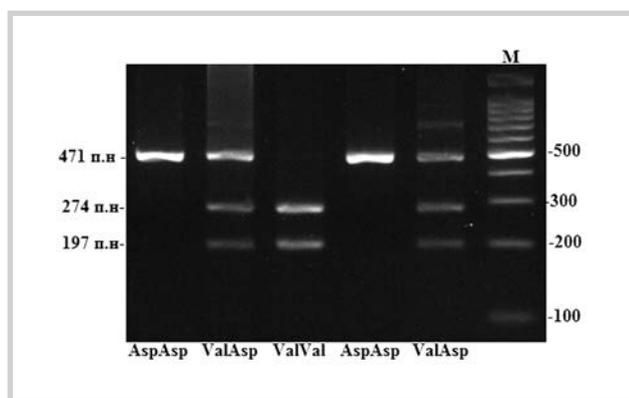
Асамбаева Диана Абилгазыевна — н.с. лаб. клеточной биологии ИМБиМ;

Керимкулова Алина Суйунтбековна — к.м.н., врач отд. общей терапии НЦКТ при МЗ, Бишкек, Кыргызская Республика;

Лунегова Ольга Сергеевна — к.м.н. врач отд. общей терапии НЦКТ при МЗ, Бишкек, Кыргызская Республика;

Алдашева Назира Мирсаидовна — д.м.н., доц. каф. педиатрии мед. фак. Кыргызско-Российского Славянского университета, Бишкек, Кыргызская Республика;

Алдашев Алмаз Абдулхаевич — д.б.н., проф., акад. НАН КР, дир. института ИМБиМ



Электрофоретическое разделение генотипов полиморфного локуса Val109Asp гена оментина в 3% агарозном геле.

Гомозиготный генотип по редкому аллелю Val/Val — фрагмент ДНК длиной 274 и 197 п.н.; гетерозиготный генотип Val/Asp — 471, 274 и 197 п.н.; гомозиготный генотип по распространенному аллелю Asp/Asp — 471 п.н. М — ДНК-маркер молекулярных весов с шагом в 100 п.н.

Протокол исследования соответствовал этическим стандартам и был одобрен комитетом по биоэтике Национального центра кардиологии и терапии МЗ Кыргызской Республики.

Всем лицам, включенным в исследование, проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование: измерялось систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД), определялись рост, масса тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) и соотношения ОТ/ОБ.

ДНК из венозной крови выделяли по стандартной методике. Для амплификации полиморфного локуса Val109Asp гена оментина использовались праймеры 5'-GAGCCTTTAGGCCATGTCTCT-3' и 5'-CTCTCCTTCTCTCCAGCCCAT-3'. Амплифицированный участок гена оментина длиной 471 пара нуклеотидов расщеплялся на фрагменты с помощью эндонуклеазы AccI. Результаты ПЦР и рестрикции детектировали в 3% агарозном геле и фотографировали геле-документирующей системой UVP (UK) (см. рисунок).

Статистический анализ результатов исследования. Обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ GraphPad Prism v 5.04. Данные представлены в виде абсолютного числа больных с данным генотипом и процента от их количества в группе. Наблюдаемое частотное распределение генотипов проверялось на соответствие закону Харди—Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Для сравнения частот аллелей и генотипов между группами использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Рассчитывался 95% доверительный интервал (95% Confidence Interval — 95% CI). Об ассоциации аллелей или генотипов с пред-

расположенностью к заболеванию судили по величине отношения шансов (OR). Для всех видов анализа статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

Результаты

Генетическая предрасположенность является существенным фактором риска развития ожирения [15]. Ожирение, особенно абдоминальное, является основным фактором риска развития СД2, АГ и МС [1, 15]. В нашем исследовании из 127 больных с АО у 46 была диагностирована инсулинорезистентность, у 95 — ожирение, у 69 — СД2, у 69 — АГ и у 114 — метаболический синдром (МС).

В настоящее время при изучении факторов наследственной предрасположенности к АО и ассоциированным с ним заболеваниям большое внимание уделяется генам семейства адипоцитоклинов, продукты которых, выделяясь висцеральной жировой тканью и участвуя в различных метаболических и клеточных процессах, прямо или косвенно регулируют углеводный и липидный обмен [7, 15]. Одним из недавно выявленных генов, продукт которого секретируется избирательно висцеральной жировой тканью, является ген оментина [13]. В 2005 г. A. Schaffler и соавт. [13] детально описали геномную структуру, нуклеотидную последовательность, промотор и экзон-интронную организацию гена оментина. В пределах экзона 4 гена оментина идентифицировано два однонуклеотидных полиморфизма: A326T (Val109Asp, rs2274907) и C258T (His86His, rs2274908) [14].

В нашей работе мы впервые изучили частоту встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма Val109Asp гена оментина в кыргызской популяции. У больных с АО и контрольной группы при исследовании локуса Val109Asp гена оментина были выявлены три варианта генотипов: Val/Val=GTC/GTC, Val/Asp=GAC/GTC и Asp/Asp=GAC/GAC (см. таблицу). Как следует из таблицы, в кыргызской популяции около 50% лиц являются носителями гомозиготного генотипа по распространенному аллелю — Asp109Asp. Распределение частоты генотипов полиморфизма Val109Asp гена оментина в контрольной группе ($\chi^2=0,725$; $p=0,394$) и в группе с АО ($\chi^2=2,768$; $p=0,09$) соответствовали равновесию Харди—Вайнберга.

При сравнительном анализе частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфного маркера Val109Asp гена оментина у больных с АО по сравнению с контрольной группой выявлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа по более редкому аллелю Val109Val. Полученные различия носят статистически достоверный характер и свидетельствуют об ассоциации маркера Val109Asp гена оментина с развитием

Распределение генотипов и аллелей полиморфного маркера Val109Asp гена оментина у обследованных с абдоминальным ожирением и лиц контрольной группы

Генотип и аллель	Группа с АО (n=127), %	Контроль (n=170), %	χ^2 ; p	95% CI
Asp109Asp	61 (48)	90 (53)	$\chi^2=6,29$ $p=0,043$	0,82 (0,53—1,30)
Val109Asp	51 (40)	73 (43)		0,89 (0,56—1,42)
Val109Val	15 (12)	7 (4)		3,12 (1,23—7,90)
Asp	173 (68)	253 (74)	$\chi^2=2,54$ $p=0,11$	0,73 (0,51—1,05)
Val	81 (32)	87 (26)		1,36 (0,95—1,95)

абдоминального ожирения в популяции киргизов ($\chi^2=6,29$; $p=0,043$). Частота встречаемости аллеля Val и Asp в группе контроля составила 0,26 и 0,74, а в группе с АО — 0,32 и 0,68 соответственно ($\chi^2=2,54$; $p=0,11$).

При оценке соотношения шансов развития АО нами выявлено, что гомозиготный генотип по редкому аллелю Val109Val является маркером повышенного риска развития АО в киргизской популяции (OR=3,12; 95% CI 1,23—7,90), а гетерозиготный генотип Asp109Asp, напротив, является протективным (OR=0,82; 95% CI 0,53—1,30). Ассоциации аллельных вариантов полиморфного локуса Val109Asp гена оментина с АО не установлено.

Обсуждение

В настоящее время исследований по оценке распределений вариантов полиморфизма Val109Asp гена оментина в различных азиатских и европейских популяциях немного. Тем не менее, по имеющимся немногочисленным литературным данным, частота встречаемости минорного аллеля Val маркера Val109Asp гена оментина у иранцев составляет 0,18 [16], у турков — 0,22 [17], у чехов — 0,30 [18], у американцев — 0,31 [12]. В киргизской популяции частота встречаемости минорного аллеля Val составила 0,26.

В доступной научной литературе имеются единичные исследования, касающиеся ассоциативных связей полиморфного локуса Val109Asp гена оментина с различными компонентами МС, в том числе и с АО. В 2015 г. опубликована работа, показавшая ассоциацию локуса Val109Asp гена оментина с развитием АО у чехов [18]. При исследовании чешской популяции пациенты с ожирением и без ожирения по частоте встречаемости генотипов и аллелей полиморфного маркера Val109Asp гена оментина существенно не отличались. Однако при сравнении пациентов с ожирением и висцеральным ожирением у последних гетерозиготный генотип Val109Asp встречался значительно чаще, чем гомозиготный генотип — Asp109Asp ($p=0,01$).

У женщин, проживающих в Иране, варианты полиморфного маркера Val109Asp гена оментина обуславливают предрасположенность к развитию ожирения и раку молочной железы. У иранских женщин, имеющих генотип Val109Val по сравнению с женщинами, имеющими генотип Asp109Asp, повышен риск развития ожирения в 4,5 раза (OR=4,5; 95% CI 1,3—14,9; $p=0,01$) [16], а при наличии аллеля Val повышен риск развития рака молочной железы в 1,5 раза (OR=1,5; 95% CI 1—2,20; $p=0,04$) [19].

В настоящее время не так много данных о влиянии вариантов полиморфизма Val109Asp гена оментина на продукцию, функциональную активность и уровень оментина в крови. У чехов при изучении влияния вариантов полиморфного маркера Val109Asp на уровень оментина самый низкий уровень оментина в крови ($409,7 \pm 169,1$ мкг/л) соответствовал группе лиц с генотипом Val109Val, а самый высокий уровень оментина ($475,7 \pm 153,7$ мкг/л) — группе лиц с генотипом Asp109Asp. Однако эти различия не были достоверными [18].

По результатам многочисленных клинических и экспериментальных исследований оментин является полифункциональным белком, аналогичным по своим биологическим эффектам адипонектину (обладает сосудорасширяющим, противовоспалительным, иммуномодулирующим и антидиабетическим свойствами) [20, 21]. У больных с ожирением, СД1, СД2, эндотелиальной дисфункцией и сердечно-сосудистыми заболеваниями выявлено значимое снижение уровня оментина в крови [8—10, 20]. Низкий уровень оментина коррелирует с высоким индексом массы тела, ОТ/ОБ, НОМА-IR, высокими уровнями в крови инсулина, глюкозы, ХС ЛПНП, триглицеридов и низким уровнем адипонектина и ХС ЛПВП [8—10, 12, 20]. Эти клинические и биохимические ассоциации показывают, что оментин вносит существенный вклад в патогенез развития метаболического синдрома и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим низкий уровень оментина предлагают рассматривать как информативный предиктор развития метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний [6, 11, 20, 21].

Заключение

На основании анализа полиморфного маркера Val109Asp гена оментина было выявлено, что гомозиготный генотип Val109Val ассоциирован с развитием абдоминального ожирения в кыргызской популяции.

Исследование полиморфных локусов генов-кандидатов, а также выявление генотипов и аллелей, ассоциированных с заболеванием, позволяет оценить генетические риски развития разных ком-

понентов МС и связанных с ними сердечно-сосудистых осложнений.

Информация о финансировании и конфликте интересов.

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

Участие авторов: дизайн исследования – А.А. Алдашев, Ж.Т. Исакова; подбор больных и верификация диагноза – О.С. Лунегова, А.С. Керимкулова, Н.М. Алдашева; 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

1. Дедов И.И. *Морбидное Ожирение*. — М.: Миа. 2014. [Dedov I. *Morbidnoe Ozhirenie*. Moscow: MIA. 2014. (In Russ).].
2. Who. *Obesity And Overweight*. Who Media Centre. Fact Sheet N°311; 2015.
3. Нацстатком Кыргызской Республики. *Уровень Жизни Населения Кыргызской Республики 2010—2014. Годовая Публикация*. — Бишкек, 2015. — 132 С. [Nacstatkom Kyrgyzskoj Respubliki. *Uroven Zhizni Naselenija Kyrgyzskoj Respubliki 2010—2014. Godovaja Publikacija*. Bishkek 2015;132. (In Russ).]. Url: <http://www.stat.kg>
4. Кунцевич А.К. Риск метаболического синдрома и питание // *Ожирение и метаболизм*. — 2015. — Т.12. — №1. — С.3-10. [Kuntsevich AK. The risk of metabolic syndrome and nutrition. *Obesity and metabolism*. 2015;12(1):3-10. (In Russ).]. doi: 10.14341/omet20151
5. Ройтберг Г.Е. *Метаболический синдром*. — М.: Медпресс-Информ. 2007. [Roytberg GE. *Metabolicheskiy sindrom*. Moscow: MEDpress-inform. 2007. (In Russ).].
6. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(7):461-470. doi: 10.1016/j.tips.2015.04.014
7. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *AJP: Endocrinology and Metabolism*. 2006;290(6):E1253-E1261. doi: 10.1152/ajpendo.00572.2004
8. De Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*. 2007;56(6):1655-1661. doi: 10.2337/db06-1506
9. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes*. 2008;57(4):801-808. doi: 10.2337/db07-0990
10. Вербовой А.Ф., Соломонова Е.С., Пашенцева А.В. Лептин, резистин и оментин у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2-го типа. // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки* — 2012. — №3. — С.52-59. [Verbovoi AF, Solomonova ES, Pashenceva AV. Leptin, resistin I omentin u pacientov s narushennoj tolerantnost'ju k glukozе i saharным diabetom 2-go tipa. *Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie Nauki*. 2012;(3):52-59. (In Russ).].
11. Auguet T, Quintero Y, Riesco D, et al. New adipokines vaspin and omentin. Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women. *BMC Med Genet*. 2011;12(1):60. doi: 10.1186/1471-2350-12-60
12. Abd-Elbaky AE, Abo-Elmatty DM, Mesbah NM, Ibrahim SM. Omentin and apelin concentrations in relation to obesity, diabetes mellitus type two, and cardiovascular diseases in Egyptian population. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2015;36(1):52-58. doi: 10.1007/S13410-015-0416-y
13. Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, et al. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1732(1-3):96-102. doi: 10.1016/j.bbexp.2005.11.005
14. Schaffler A, Zeitoun M, Wobser H, et al. Frequency and significance of the novel single nucleotide missense polymorphism Val109Asp in the human gene encoding omentin in caucasian patients with type 2 diabetes mellitus or chronic inflammatory bowel diseases. *Cardiovasc Diabetol*. 2007;6:3. doi: 10.1186/1475-2840-6-3
15. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2014;63(4):250-259. doi: 10.1016/J.jcc.2013.11.006
16. Bahadori M, Kohan L, Jafari N. Association of assessment between Val109Asp omentin gene and obesity in Iranian women. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*. 2015;14(2):127-132 http://ijld.tums.ac.ir/browse.php?a_code=A-10-1-117&slc_land=en&sid=1
17. Turan H, Yaykasli KO, Soguktas H, et al. Omentin serum levels and omentin gene Val109Asp polymorphism in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*. 2014;53(5):601-605. doi: 10.1111/ijd.12306
18. Splichal Z, Bienertova-Vasku J, Novak J, et al. The common polymorphism Val109Asp in the omentin gene is associated with daily energy intake in the Central-European population. *Nutr Neurosci*. 2015;18(1):41-48. doi: 10.1179/1476830513y.0000000100
19. An increased risk of breast cancer associated with Val109Asp polymorphism in omentin gene. *International Journal of Biosciences (IJB)*. 2014;5(1):429-434. doi: 10.12692/ijb/5.1.429-434
20. Halabis M, Dziedzic M, Warchulinska J, et al. Omentin — a new adipokine with many roles to play. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2015;28(3). doi: 10.1515/cipms-2015-0067
21. Zhou J-Y, Chan L, Zhou S-W. Omentin: linking metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(1):136-143. doi: 10.2174/1570161112999140217095038