

Роль полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* в прогнозировании риска развития нарушений углеводного обмена и выборе тактики лечения

К.Б. Хасанова[✉], М.С. Медведева, Е.В. Валеева, Ж.А. Родыгина, Т.А. Киселева, Ф.В. Валеева
ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Аннотация

Ген *PPARG* представляет наибольшую ценность в прогнозировании развития нарушений углеводного обмена и ответа пациентов на варианты проводимой терапии. В статье приведены основные сведения о взаимосвязи однонуклеотидного полиморфного локуса rs1801282 гена *PPARG* с риском развития различных нарушений углеводного обмена, полученные в ходе обзора данных отечественных и зарубежных работ. Несмотря на то что данные литературы относительно ассоциации указанного полиморфизма с развитием метаболических нарушений достаточно противоречивы, большинство исследователей сходятся во мнении в пользу протективного эффекта аллеля G rs1801282 *PPARG* в отношении риска развития нарушений углеводного обмена. Особый интерес представляет ассоциация rs1801282 *PPARG* с результатами терапии различными сахароснижающими препаратами, используемыми в лечении предиабета и сахарного диабета 2-го типа. Так, результаты ряда исследований показали, что носители аллеля G rs1801282 *PPARG* имели лучший ответ на лечение пиоглитазоном с точки зрения снижения уровня глюкозы натощак и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), а также нормализации липидограммы. Взаимосвязь полиморфизма с результатами терапии метформином остается открытым вопросом, требующим дальнейшего изучения.

Ключевые слова: *PPARG*, полиморфизм, фармакогенетика, углеводный обмен, сахарный диабет 2-го типа, образ жизни

Для цитирования: Хасанова К.Б., Медведева М.С., Валеева Е.В., Родыгина Ж.А., Киселева Т.А., Валеева Ф.В. Роль полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* в прогнозировании риска развития нарушений углеводного обмена и выборе тактики лечения. *Consilium Medicum*. 2022;24(4):266–270. DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201672

REVIEW

The role of the rs1801282 *PPARG* polymorphic marker in the prediction and choice of carbohydrate metabolism disorders management: A review

Kamilya B. Khasanova[✉], Maria S. Medvedeva, Elena V. Valeeva, Zhanna A. Rodygina, Tatiana A. Kiseleva, Farida V. Valeeva
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

The *PPARG* gene has the great value in predicting of carbohydrate metabolism disorders development and the patients' response to different therapy options. The article presents the information about the association between the single nucleotide polymorphism rs1801282 *PPARG* and the risk of different carbohydrate metabolism disorders development based on a review of the domestic and foreign researches. Despite that literature data regarding the association of this polymorphism with the development of metabolic disorders differ, most researchers agree that the G-allele of rs1801282 *PPARG* has the protective effect in relation to the risk of carbohydrate metabolism disorders development. The particular emphasis is placed on the association of rs1801282 *PPARG* with the results of carbohydrate metabolism disorders management, taking into account the lifestyle changes as well as the intake of oral hypoglycemic drugs used in the treatment of prediabetes and type 2 diabetes. Thus, a number of studies have shown that the G-allele carriers of rs1801282 *PPARG* had a better response to pioglitazone treatment in the form of lowering of fasting glucose and A1C levels and lipid profile normalization. The association of the polymorphism with the results of therapy with metformin remains an open question that requires further study.

Keywords: *PPARG*, polymorphism, carbohydrate metabolism, type 2 diabetes, lifestyle, pharmacogenetics

For citation: Khasanova KB, Medvedeva MS, Valeeva EV, Rodygina ZhA, Kiseleva TA, Valeeva FV. The role of the rs1801282 *PPARG* polymorphic marker in the prediction and choice of carbohydrate metabolism disorders management: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(4):266–270. DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201672

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Хасанова Камиля Булатовна** – ассистент каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: kamilya_khasanova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1825-487X

Медведева Мария Сергеевна – ассистент каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0001-8891-5114

Валеева Елена Валерьевна – мл. науч. сотр. отд. молекулярной генетики Центральной научно-исследовательской лаб. ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0001-7080-3878

Родыгина Жанна Андреевна – студентка ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0002-1916-1336

Киселева Татьяна Александровна – доц. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0001-8959-093X

Валеева Фариды Вадутовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», гл. эндокринолог Приволжского ФО. ORCID: 0000-0001-6000-8002

[✉]**Kamilya B. Khasanova** – Assistant, Kazan State Medical University. E-mail: kamilya_khasanova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1825-487X

Maria S. Medvedeva – Assistant, Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0001-8891-5114

Elena V. Valeeva – Res. Assist., Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0001-7080-3878

Zhanna A. Rodygina – Student, Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0002-1916-1336

Tatiana A. Kiseleva – Assoc. Prof., Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0001-8959-093X

Farida V. Valeeva – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0001-6000-8002

Сахарный диабет (СД) признан Всемирной организацией здравоохранения одним из пяти приоритетных неинфекционных заболеваний, являющихся причиной инвалидизации и смерти населения экономически развитых стран мира. Известно, что риск развития СД определяется сложным взаимодействием генетически обусловленных метаболических факторов и неблагоприятных факторов окружающей среды [1, 2]. Согласно результатам крупномасштабного многоцентрового исследования Diabetes Prevention Program (DPP), направленного на изучение причин возникновения ранних нарушений углеводного обмена (НУО), а также мер профилактики дальнейшего их развития, существует ряд полиморфизмов генов, которые ассоциированы с риском развития СД 2-го типа (СД 2) [3]. В ходе дальнейшего изучения ассоциации генетических однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) с НУО в рамках DPP, а также впоследствии в ходе проведения исследования GoDARTS (Genetics of Diabetes Auditand Research Tayside) установлено, что многие из исследуемых полиморфных локусов связаны с ответом пациентов на проводимую терапию НУО [3, 4].

Согласно современным рекомендациям необходимо инициировать терапию уже на этапе выявления ранних НУО с целью профилактики дальнейшего развития СД 2. При возникновении НУО в первую очередь проводится обучение пациента общепринятым правилам лечебного питания, подразумевающим ограничение потребления простых углеводов, насыщенных жиров, увеличение доли пищевых волокон в рационе. Помимо изменения образа жизни в последние годы стало возможным назначение сахароснижающих препаратов не только при наличии СД 2, но уже на этапе постановки диагноза предиабета. Так, согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов при выявлении уровня гликемии, соответствующего предиабетическим цифрам, возможно назначение метформина в дозировке 1000–1500 мг/сут, при этом необходимость проведения терапии и ее длительность определяются лечащим врачом [5]. Однако известно, что успешность проводимой терапии может зависеть от особенностей генетической архитектуры пациентов.

Одним из генов, способных представлять наибольшую ценность в прогнозировании развития НУО и ответа пациентов на варианты проводимой терапии, является ген *PPARG*. Данный ген, кодирующий ядерный рецептор *PPAR γ* , расположен во 2-й области 5-го бэнда короткого плеча 3-й пары хромосом (3p25) и состоит из 9 экзонов и 8 интронов. *PPAR γ* , активируемый пролифераторами пероксисом, влияет на процессы окисления жирных кислот и метаболизм глюкозы в мышечной ткани. Одним из наиболее представляющих интерес для исследователей является полиморфизм rs1801282 гена *PPARG*, в котором происходит однонуклеотидная замена цитозина (С) на гуанин (G) или аминокислотная замена пролина на аланин (Pro12Ala) в кодируемом одноименном белке [6], что приводит к снижению транскрипционной активности некоторых генов-мишеней [7], в том числе генов фактора некроза опухоли α , лептина, резистина, адипонектина и ингибитора активатора плазминогена-1, играющих ключевую роль в развитии инсулинорезистентности (ИР) и хронического воспаления в тканях.

Связь полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* с высоким риском развития СД 2 впервые описана в 1997 г. С. Yen [8]. Однако данные литературы достаточно противоречивы относительно ассоциации данного полиморфизма гена *PPARG* с развитием метаболических нарушений. Согласно многочисленным исследованиям существуют доказательства протективного эффекта генотипа GG полиморфного локуса rs1801282 гена *PPARG* в отношении ИР, СД 2 и метаболического синдрома (МС), в то время как существуют работы, которые показали повышенный риск развития СД 2 у носителей аллеля С.

В обзор включены зарубежные и отечественные исследования ассоциации ОНП rs1801282 гена *PPARG* с СД 2 и МС, опубликованные в период с сентября 2007 по апрель 2022 г. Поиск источников литературы проводился на платформах PubMed и Google Scholar.

Ряд исследовательских работ показал пониженный риск развития МС у гомозигот по аллелю G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* [9–11]. Так, в английской популяции G. Tan и соавт. выявили ассоциацию носительства аллеля G изучаемого полиморфизма с более высокой скоростью кровотока и чувствительностью тканей к инсулину в жировой и мышечной тканях по сравнению с носительством аллеля С. В то же время носители аллеля С характеризовались наличием более высокой концентрации свободных жирных кислот, а также подавлением в меньшей степени активности гормон-чувствительной липазы инсулином в постпрандиальный период [12].

Крупный метаанализ на основе 73 исследований с участием 62 250 пациентов с СД 2 также показал, что минорный аллель G полиморфного варианта rs1801282 гена *PPARG* связан со сниженным риском СД 2 в различных генетических моделях. Более того, у носителей аллеля G наблюдался более низкий риск развития СД 2 у лиц из Северной Европы, чем Центральной и Южной Европы [10]. Аллель С полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* также способствовал увеличению риска СД 2 в исследовании, проведенном в Гонконге [13].

При изучении российской популяции группами ученых [14–16] выявлена ассоциация аллеля С с повышенным риском развития МС. А.А. Быстрова и соавт. получили аналогичный результат и продемонстрировали протективный эффект аллеля G генетического маркера rs1801282 гена *PPARG* в отношении развития СД 2 у жителей северо-запада России [17]. В работе В.А. Потапова показано, что наличие генотипа CC ОНП rs1801282 гена *PPARG* у больных СД 2 ассоциировалось с более высоким уровнем базального инсулина и индекса HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), отражающего резистентность тканей к действию инсулина по сравнению с носителями аллеля G [18]. П.А. Чернобровцев и соавт. также продемонстрировали, что риск развития МС увеличивался в 1,84 раза у носителей аллеля С полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* [19].

По сравнению с другими генотипами лица с генотипом CC имели значительно более высокий показатель ИР HOMA-IR и сниженное значение индекса ISI (Gutt's insulin sensitivity index), отражающего чувствительность тканей к инсулину. Это наблюдение подтверждает значимый вклад в развитие ИР и СД 2 в российской популяции ОНП rs1801282 гена *PPARG* [16].

Однако интересно: несмотря на то что аллель G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* связан со сниженным риском развития диабета в большинстве исследований, у лиц с уже имеющимся СД 2 этот аллельный вариант может быть ассоциирован с более низким уровнем секреции инсулина, более высокой концентрацией общего холестерина в сыворотке и тенденцией к повышению уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Таким образом, пациенты с СД 2, являющиеся носителями аллеля G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG*, вероятно, будут иметь более тяжелое течение заболевания [20].

В исследованиях ряда других этнических групп подобно-го протективного эффекта аллеля G изучаемого полиморфизма не обнаружено. Аллель G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG*, наоборот, ассоциирован с ожирением в популяции Испании, Индии и Мексики [21–25].

S. Cole и соавт. также показали, что носители аллеля G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* предрасположены к увеличению индекса массы тела и абдоминальному ожирению [24], что, в свою очередь, является риском развития ИР.

Более того, высокий риск развития МС и ИР обнаружен также у здоровых мужчин – носителей аллеля G данного полиморфизма даже без наличия ожирения [26].

Исследования, проведенные на популяции Южной Индии и канадской популяции, также продемонстрировали более высокий риск развития СД 2 у носителей аллеля G ОНП rs1801282 гена *PPARG* и указали, что данный минорный аллель не обладает защитными свойствами в отношении развития диабета [27, 28].

T. Kilpeläinen и соавт. отметили, что носители аллеля G полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* имели более высокий риск трансформации нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) в СД 2 по сравнению с лицами с генотипом CC [29]. Несмотря на то что исследование DPP сообщило о сниженном риске перехода НТГ в СД 2 у носителей аллеля G полиморфизма rs1801282, авторы предполагают, что полученная ими ассоциация может быть связана с отбором лиц с изначально высоким риском НТГ, у которых уже снижена способность к секреции инсулина. Ранние исследования также показали, что аллель G ассоциирован с риском развития СД 2, особенно у лиц с менее выраженным избытком массы тела, у которых в основе патогенеза НТГ в большей степени лежит нарушение секреции инсулина, чем его действие [30]. Собственные экспериментальные исследования, проведенные на российской популяции, также показали, что риск развития СД 2 повышается у носителей генотипа GG полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* [31].

Некоторые исследования, проведенные на различных популяциях, ассоциации генотипа GG полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* с риском развития СД 2 не показали [32–40]. Однако при оценке влияния сочетания ряда полиморфизмов генов оказалось, что, например, генотип CC гена rs1801282 *PPARG* повышает риск СД 2 при наличии генотипа AT полиморфизма rs9939609 гена *FTO* [41].

В казахской популяции полиморфный локус rs1801282 гена *PPARG* связан с некоторыми маркерами ожирения, но не с повышенным риском развития СД 2 [42, 43]. Исследование, проведенное в Тунисе, показало существенную взаимосвязь данного полиморфизма гена *PPARG* с ожирением лишь у пациентов, не имеющих СД 2 [44]. Однако для индийской популяции ОНП rs1801282 гена *PPARG* играет существенную роль в развитии СД 2 только у лиц с ожирением [45].

Индивидуальная вариабельность терапевтического ответа, в том числе на назначение сахароснижающих препаратов, частично обусловлена генетической гетерогенностью. Фармакогенетика представляет собой раздел генетики, которая фокусируется на генетической изменчивости на популяционном уровне и на том, как наш геном может влиять на индивидуальные реакции на лекарства, терапевтические результаты и частоту побочных эффектов.

Ген *PPARG*, кодирующий ядерный рецептор и являющийся родственником для группы препаратов тиазолидиндионов, широко изучался в фармакогенетических исследованиях эффективности данной группы препаратов. В частности, взаимосвязь полиморфизма rs1801282 *PPARG* с результатами лечения активно изучается при назначении пиоглитазона.

Применение пиоглитазона в комплексной терапии больных с МС снижает уровень системного воспаления, липидного обмена и существенно редуцирует ИР [46], таким образом оказывая влияние на основные патофизиологические пути развития ранних НУО. Результаты ряда исследований показали, что носители аллеля G rs1801282 *PPARG* имели лучший ответ на лечение пиоглитазоном с точки зрения снижения уровня глюкозы натощак и HbA_{1c} по сравнению с пациентами с генотипом CC [47, 48].

Т.В. Еременко и соавт. в проведенных исследованиях показывают взаимосвязь полиморфизма rs1801282 *PPARG* с результатами применения пиоглитазона как у пациентов

с НТГ, так и при СД 2. Носительство аллеля G rs1801282 *PPARG* приводит к существенному уменьшению гликемии натощак и после нагрузки глюкозой у пациентов с НТГ. Тенденция к снижению тощаковой гликемии, HbA_{1c} также отмечена среди носителей аллеля G в подгруппе СД 2 [49]. Ранее авторы оценивали влияние тиазолидиндионов на липидный спектр крови у больных с МС в зависимости от носительства аллельного варианта rs1801282 *PPARG*. Максимальная степень снижения уровня триглицеридов на фоне приема тиазолидиндионов наблюдалась у пациентов – носителей аллеля G в сравнении с гомозиготными носителями CC.

Однако несколько работ продемонстрировало, что изучаемый полиморфизм не влияет на терапевтическую эффективность пиоглитазона [50, 51].

Эффективность использования метформина для лечения СД 2 также активно изучается в диабетологии, и отдельное внимание уделяется изучению полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* [52]. Так, многоцентровое рандомизированное клиническое исследование DPP, в котором оценивалось влияние метформина и интенсивной модификации образа жизни на риск развития СД 2, показало, что лица – носители аллеля G наиболее активно снижали массу тела [53].

В то же время продемонстрировано, что гомозиготные носители CC характеризовались более выраженной потерей массы тела, снижением индекса массы тела и уменьшением соотношения окружности талии к окружности бедер относительно носителей аллеля G при соблюдении исключительно общепринятой при НУО диеты, однако назначение метформина нивелировало эти различия [31].

В связи с этим оценка индивидуальных особенностей генетически детерминированных процессов у больных СД 2 имеет важное клиническое значение, поскольку эти процессы во многом определяют патофизиологические процессы обмена веществ.

Заключение

Таким образом, ключевой вклад полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* состоит в определении чувствительности тканей к инсулину и, как следствие, включении его как одного из этиологических факторов развития НУО. Имеющиеся в литературе противоречивые данные о взаимосвязи данного ОНП с особенностями жирового и углеводного обмена, а также метаболизма сахароснижающих препаратов могут быть объяснены этническими различиями. Обобщение обнаруженных в ходе исследований ассоциаций позволит более глубоко осознать взаимосвязь rs1801282 гена *PPARG* с патофизиологическими аспектами развития ранних НУО, а также вариабельностью ответа пациентов на проводимую сахароснижающую терапию.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Глобальный доклад по диабету. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization, 2018. License: CC BY-NC-SA (in Russian)].
2. Park KS. The search for genetic risk factors of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2011;35(1):12-22. DOI:10.4093/dmj.2011.35.1.12
3. Moore AF, Jablonski KA, McAteer JB, et al. Extension of type 2 diabetes genome-wide association scan results in the diabetes prevention program. *Diabetes*. 2008;57(9):2503-10. DOI:10.2337/db08-0284
4. Zhou K, Donnelly LA, Kimber CH, et al. Reduced-function SLC22A1 polymorphisms encoding organic cation transporter 1 and glycemic response to metformin: a GoDARTS study. *Diabetes*. 2009;58(6):1434-9. DOI:10.2337/db08-0896
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2021;24(5):221 [Standards of specialized diabetes care. Eds II Dedov, MV Shestakova, AyU Mayorov. 10th edition. *Diabetes mellitus*. 2021;24(5):221 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12802
6. Meirhaeghe A, Tanck MWT, Fajas L, et al. Study of a new PPARGamma2 promoter polymorphism and haplotype analysis in a French population. *Mol Genet Metab*. 2005;85(2):140-8. DOI:10.1016/j.ymgme.2005.02.004
7. Montagner A, Rando G, Degueurce G, et al. New insights into the role of PPARs. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2011;85(5):235-43. DOI:10.1016/j.plefa.2011.04.016
8. Yen CJ, Beamer BA, Negri C, et al. Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma (hPPAR gamma) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR gamma 2 missense mutation. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;182(2):270-4. DOI:10.1006/bbrc.1997.7798
9. Frederiksen L, Brødback K, Fenger M, et al. Comment: studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma gene in the Danish MONICA cohort: homozygosity of the Ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3989-92. DOI:10.1210/jcem.87.8.8732
10. Sarhangi N, Sharifi F, Hashemian L, et al. PPARG (Pro12Ala) genetic variant and risk of T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):12764. DOI:10.1038/s41598-020-69363-7
11. Wang X, Liu J, Ouyang Y, et al. The association between the Pro12Ala variant in the PPARγ2 gene and type 2 diabetes mellitus and obesity in a Chinese population. *PLoS One*. 2013;8(8):e71985. DOI:10.1371/journal.pone.0071985
12. Tan GD, Neville MJ, Liverani E, et al. The in vivo effects of the Pro12Ala PPARGamma2 polymorphism on adipose tissue NEFA metabolism: the first use of the Oxford Biobank. *Diabetologia*. 2006;49(1):158-68. DOI:10.1007/s00125-005-0044-z
13. Ho JS, Germer S, Tam CH, et al. Association of the PPARG Pro12Ala polymorphism with type 2 diabetes and incident coronary heart disease in a Hong Kong Chinese population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97(3):483-91. DOI:10.1016/j.diabres.2012.03.012
14. Бирюкова Е.В. Молекулярно-генетические, гормонально-метаболические и клинические аспекты метаболического синдрома. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2009 [Biryukova EV. Molekulyarno-geneticheskie, gormonal'no-metabolicheskie i klinicheskie aspekty metabolicheskogo sindroma. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow. 2009 (in Russian)].
15. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В. Молекулярно-генетические особенности, характер метаболизма глюкозы и функция эндотелия у больных метаболическим синдромом русской популяции. *Сахарный диабет*. 2008;11(4):26-30 [Mkrtyunyan AM, Biryukova EV, Markina NV. Molekulyarno-geneticheskie osobennosti, kharakter metabolizma glyukozy i funktsiya endoteliya u bol'nykh metabolicheskim sindromom russkoy populatsii. *Diabetes mellitus*. 2008;11(4):26-30 (in Russian)]. DOI:10.14341/2072-0351-5585
16. Chistiakov DA, Potapov VA, Khodirev DS, et al. The PPARGamma Pro12Ala variant is associated with insulin sensitivity in Russian normoglycaemic and type 2 diabetic subjects. *Diab Vasc Dis Res*. 2010;7(1):56-62. DOI:10.1177/1479164109347689
17. Bystrova AA, Ulitina AS, Kim MV, et al. Genetic Risk Factors of Macrovascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes. *Kardiologia*. 2017;57(2):17-22.
18. Потапов В.А. Поиск генетических маркеров, определяющих предрасположенность к сахарному диабету типа 2. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2010 [Potapov VA. Poisk geneticheskikh markerov, opredelyayushchikh predispozitsionnost' k sakharnomu diabetu tipa 2. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow. 2010 (in Russian)].
19. Чернобривцев П.А., Пищулина С.В., Кишеня М.С. Особенности распределения генотипов и аллелей Rs1801282 гена PPARG у больных метаболическим синдромом в Лонецком регионе. *Университетская Клиника*. 2017;3(24):56-60 [Chernobrivtsev PA, Pishchulina SV, Kishenya MS. Osobennosti raspredeleniya genotipov i allelei Rs1801282 gena PPARG u bol'nykh metabolicheskim sindromom v donetskom regione. *Universitetskaya Klinika*. 2017;3(24):56-60 (in Russian)].
20. Mori H, Ikegami H, Kawaguchi Y, et al. The Pro12 -->Ala substitution in PPAR-gamma is associated with resistance to development of diabetes in the general population: possible involvement in impairment of insulin secretion in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2001;50(4):891-4. DOI:10.2337/diabetes.50.4.891
21. Galbete C, Toledo E, Martínez-González MA, et al. Pro12Ala variant of the PPARG2 gene increases body mass index: An updated meta-analysis encompassing 49,092 subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(7):1486-95. DOI:10.1002/oby.20150
22. González Sánchez JL, Serrano Ríos M, Fernández Perez C, et al. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 gene on adiposity, insulin sensitivity and lipid profile in the Spanish population. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(4):495-501. DOI:10.1530/eje.0.1470495
23. Bhatt SP, Misra A, Sharma M, et al. Ala/Ala genotype of Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-γ2 gene is associated with obesity and insulin resistance in Asian Indians. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(9):828-34. DOI:10.1089/dia.2011.0277
24. Cole SA, Mitchell BD, Hsueh WC, et al. The Pro12Ala variant of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPAR-gamma2) is associated with measures of obesity in Mexican Americans. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(4):522-4. DOI:10.1038/sj.jjo.0801210
25. Mansoori A, Amini M, Kolahdooz F, Seyedrezaazadeh E. Obesity and Pro12Ala Polymorphism of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Gene in Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Nutr Metab*. 2015;67(2):104-18. DOI:10.1159/000439285
26. Tellechea ML, Aranguren F, Pérez MS, et al. Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene is associated with metabolic syndrome and surrogate measures of insulin resistance in healthy men: interaction with smoking status. *Circ J*. 2009;73(11):2118-24. DOI:10.1253/circj.cj-09-0320
27. Radha V, Vimalaswaran KS, Babu HN, et al. Role of genetic polymorphism peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala on ethnic susceptibility to diabetes in South-Asian and Caucasian subjects: Evidence for heterogeneity. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1046-51. DOI:10.2337/diacare.2951046
28. Hegele RA, Cao H, Harris SB, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 P12A and type 2 diabetes in Canadian Oji-Cree. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(5):2014-9. DOI:10.1210/jcem.85.5.6610
29. Kilpeläinen TO, Lakka TA, Laaksonen DE, et al. SNPs in PPARG associate with type 2 diabetes and interact with physical activity. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40(1):25-33. DOI:10.1249/mss.0b013e318159d1cd
30. Lindi VI, Uusitupa M, Lindstrom J, et al. Association of the Pro12Ala polymorphism in the PPAR-gamma2 gene with 3-year incidence of type 2 diabetes and body weight change in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes*. 2002;51(8):2581-6.
31. Valeeva FV, Medvedeva MS, Khasanova KB, et al. Association of gene polymorphisms with body weight changes in prediabetic patients. *Mol Biol Rep*. 2022. DOI:10.1007/s11033-022-07254-y
32. Исакова Ж.Т., Талайбекова Э.Т., Жыргалбекова Б.Ж., и др. Межгенные взаимодействия и вклад полиморфных локусов генов KCNJ11, ADIPOQ, оментина, лептина, TCF7L2 и PPARG в развитие сахарного диабета 2-го типа в кыргызской популяции: исследование по типу случай-контроль с использованием MDR-анализа. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(4):216-25 [Isakova ZhT, Talaibekova ET, Zhyrgalbekova BZh, et al. Gene-gene interaction and the contribution of polymorphic loci of KCNJ11, ADIPOQ, omentin, leptin, TCF7L2 and PPARG genes in the development of type 2 diabetes mellitus in the Kyrgyz population: a case-control genetic association study using MDR-analysis. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(4):216-25 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl8344
33. Hashemian L, Sarhangi N, Afshari M, et al. The role of the PPARG (Pro12Ala) common genetic variant on type 2 diabetes mellitus risk. *J Diabetes Metab Disord*. 2021;20(2):1385-90. DOI:10.1007/s40200-021-00872-6
34. Al-Naemi AH, Ahmad AJ. Is the rs1801282 (G/C) Polymorphism of PPAR - Gamma Gene Associated with T2DM in Iraqi People? *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(3):447-55. DOI:10.3889/oamjms.2018.156
35. Wang F, Han XY, Ren Q, et al. Effect of genetic variants in KCNJ11, ABCC8, PPARG and HNF4A loci on the susceptibility of type 2 diabetes in Chinese Han population. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(20):2477-82.
36. Meigs JB, Manning AK, Fox CS, et al. Genome-wide association with diabetes-related traits in the Framingham Heart Study. *BMC Med Genet*. 2007;8 Suppl 1(Suppl 1):S16. DOI:10.1186/1471-2350-8-S1-S16
37. Montagnana M, Fava C, Nilsson PM, et al. The Pro12Ala polymorphism of the PPARG gene is not associated with the metabolic syndrome in an urban population of middle-aged Swedish individuals. *Diabet Med*. 2008;25(8):902-8. DOI:10.1111/j.1464-5491.2008.02510.x
38. Pattanayak AK, Bankura B, Balmiki N, et al. Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus patients of West Bengal, India. *J Diabetes Invest*. 2014;5(2):188-91. DOI:10.1111/jdi.12130
39. Hotta K, Kitamoto A, Kitamoto T, et al. Association between type 2 diabetes genetic susceptibility loci and visceral and subcutaneous fat area as determined by computed tomography. *J Hum Genet*. 2012;57(5):305-10. DOI:10.1038/jhg.2012.21
40. Oh EY, Min KM, Chung JH, et al. Significance of Pro12Ala Mutation in Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ2 in Korean Diabetic and Obese Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(5):1801-4. DOI:10.1210/jcem.85.5.6499

41. Bkhashab S, Filimban N, Altall RM, et al. The Effect Sizes of PPAR γ rs1801282, FTO rs9939609, and MC4R rs2229616 Variants on Type 2 Diabetes Mellitus Risk among the Western Saudi Population: A Cross-Sectional Prospective Study. *Genes (Basel)*. 2020;11(1):98. DOI:10.3390/genes11010098
42. Kruzliak P, Haley AP, Starcevic JN, et al. Polymorphisms of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ (rs1801282) and its coactivator-1 (rs8192673) are associated with obesity indexes in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:42. DOI:10.1186/s12933-015-0197-0
43. Sikhayeva N, Iskakova A, Saigi-Morgui N, et al. Association between 28 single nucleotide polymorphisms and type 2 diabetes mellitus in the Kazakh population: a case-control study. *BMC Med Genet*. 2017;18(1):76. DOI:10.1186/s12881-017-0443-2
44. Ben Ali S, Ben Yahia F, Sediri Y, et al. Gender-specific effect of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 gene on obesity risk and leptin levels in a Tunisian population. *Clin Biochem*. 2009;42(16-17):1642-7. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2009.08.019
45. Phani NM, Vohra M, Rajesh S, et al. Implications of critical PPAR γ 2, ADIPOQ and FTO gene polymorphisms in type 2 diabetes and obesity-mediated susceptibility to type 2 diabetes in an Indian population. *Mol Genet Genomics*. 2016;291(1):193-204. DOI:10.1007/s00438-015-1097-4
46. Винник Н.И., Куценко Л.А., Куценко Н.Л., и др. Особенности клинической эффективности применения пиоглитазона в комплексной терапии больных с ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома. *Артериальная гипертензия*. 2011;1(15):79-86 [Vinnik NI, Kutsenko LA, Kutsenko NL, et al. Osobennosti klinicheskoi effektivnosti primeneniya pioglitazona v kompleksnoi terapii bol'nykh s ishemicheskoi boleznyu serdtsa na fone metabolicheskogo sindroma. *Arterial'naya gipertenziya*. 2011;1(15):79-86 (in Russian)].
47. Kawaguchi-Suzuki M, Frye RF. Current clinical evidence on pioglitazone pharmacogenomics. *Front Pharmacol*. 2013;4:147. DOI:10.3389/fphar.2013.00147
48. Hsieh MC, Lin KD, Tien KJ, et al. Common polymorphisms of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (Pro12Ala) and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 (Gly482Ser) and the response to pioglitazone in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2010;59(8):1139-44. DOI:10.1016/j.metabol.2009.10.030
49. Еременко Т.В., Мацневский Н.А., Ворохобина Н.В., и др. Клинический эффект применения тиазолидиндионов у пациентов с нарушениями углеводного обмена при носительстве полиморфизма rs1801282. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(2):193-9 [Eremenko TV, Matsievskiy NA, Vorokhobina NV, et al. Clinical effect of thiazolidinediones in subjects with disorders of carbohydrate metabolism in case of polymorphism rs1801282. *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):193-9 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet9943
50. Blüher M, Lübben G, Paschke R. Analysis of the relationship between the Pro12Ala variant in the PPAR-gamma2 gene and the response rate to therapy with pioglitazone in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(3):825-31. DOI:10.2337/diacare.26.3.825
51. Namvaran F, Azarpira N, Rahimi-Moghaddam P, Dabbaghmanesh MH. Polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) Pro12Ala in the Iranian population: relation with insulin resistance and response to treatment with pioglitazone in type 2 diabetes. *Eur J Pharmacol*. 2011;671(1-3):1-6. DOI:10.1016/j.ejphar.2011.09.158
52. Кучер А.Н., Бабушкина Н.П. Роль генетических и средовых факторов в детерминации ответа на метформин. *Сахарный диабет*. 2021;24(6):571-82 [Kucher AN, Babushkina NP. Role of Genetic and Environmental Factors in Determining the Response to Metformin. *Diabetes mellitus*. 2021;24(6):571-82 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12744
53. Franks PW, Jablonski KA, Delahanty L, et al. The Pro12Ala variant at the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene and change in obesity-related traits in the Diabetes Prevention Program. *Diabetologia*. 2007;50(12):2451-60. DOI:10.1007/s00125-007-0826-6

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.05.2022



OMNIDOCTOR.RU