

УДК 616.379–008.9:616.379–008.64:575.191

Н.А. КРАВЧЕНКО¹, Н.В. ЯРМЫШ²

¹ ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков

² Харьковский национальный медицинский университет

E-mail: zventa1957@mail.ru, zventa1957@yandex.ru

РОЛЬ PPARs И ЕГО ИЗОФОРМ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ, СВЯЗАННЫХ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ И ДИАБЕТОМ



PPARs играют ключевую роль в энергетическом гомеостазе, воспалении, развитии инсулинорезистентности, метаболическом синдроме, поэтому особое внимание уделяется синтезу лигандов PPARs (фибраты, тиазолидиндионы). Три изоформы PPARs активируются жирными кислотами и их дериватами – эйкозаноидами. Полиморфизм Pro12Ala гена PPARG2 влияет на чувствительность тканей к инсулину и на риск развития диабета. Полиморфизм PPARs вероятно связан с дифференцированным ответом на фармакотерапию, что является основанием для разработки персонализированного применения препаратов и оценки прогноза.

© Н.А. КРАВЧЕНКО, Н.В. ЯРМЫШ, 2011

Введение

У животных и человека определены три вида ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPARs) – PPAR α , PPAR β/δ и PPAR γ , которые кодируются генами *PPARA*, *PPARD*, *PPARG* [1].

PPAR α экспрессируется главным образом в тканях с высоким уровнем катаболизма жирных кислот (ЖК) – печени, мозге, буром жире, белой жировой ткани, почках, сердце, скелетных мышцах. В этих тканях PPAR α регулирует гены, ответственные за метаболизм ЖК, и опосредует баланс между клеточными ЖК и метаболизмом глюкозы, особенно при метаболическом или физиологическом стрессах (миокардиальная ишемия, гипертрофия, сердечная недостаточность и инсулинорезистентность). PPAR α вовлечен в воспалительный ответ при васкулярном атеросклерозе (АС) [2, 3].

PPAR β/δ , известный как ядерный гормональный рецептор, активируемый ЖК, экспрессируется во всех тканях. Особенно важна его роль в процессах окисления ЖК в адипоцитах и скелетных мышцах. PPAR β/δ является важным медиатором чувствительности к инсулину [4, 5], имеет непосредственное отношение к процессу ожирения и гипертрофии миокарда через ингибирование ядерного фактора каппа В (NF- κ B) [5, 6].

PPAR γ экспрессируется в жировой ткани, тонком кишечнике и макрофагах, в меньшей степени – в скелетных мышцах, сердце, печени и других тканях. Продуктом гена *PPARG* являются две изоформы рецепторов PPAR γ 1 и PPAR γ 2, отличающиеся присутствием 28 аминокислот на NH₂-конце белка рецептора PPAR γ 2. Экспрессия PPAR γ 2 ограничена только жировой тканью, тогда как PPAR γ 1 экспрессируется во многих тканях [2, 7]. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали критическую роль рецептора в регуляции дифференцирования адипоцитов и накопления липидов в жировой ткани [8, 9], в поддержании жизнеспособности и нормального функционирования дифференцированных адипоцитов [10]. PPAR γ может способствовать превращению макрофагов в пенные клетки путем увеличения захвата окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), способствуя тем самым атерогенезу [10], или путем увеличения потока холестерина (ХС) при фармакологической активации тиазолидиндионами (ТЗД) через печеночный рецеп-

тор X (LXR), связанный с кассетным протеином A1 (ABCA1) [11]. Активация PPAR γ в макрофагах подавляет продукцию воспалительных цитокинов [12] и улучшает чувствительность к инсулину [13]. Этот вид ядерных рецепторов играет роль в регуляции гомеостаза костной ткани [14], гипертрофии сердца [15], гипертензии, индуцированной высококалорийным питанием [16].

PPARs способны связывать различные лиганды, в том числе продукты метаболизма ЖК, фармакологические агенты (фибраты, ТЗД). Активирование PPARs лигандами ведет к формированию гетеродимеров с ретиноидными рецепторами X (RXRs). Образовавшийся димер PPAR-RXR связывается со специфической последовательностью ДНК, называемой пероксисомальным пролифератор-ответственным элементом (PPRE), который стимулирует транскрипцию генов-мишеней (рис. 1). Тип коактиватора определяется типом PPAR и, в свою очередь, определяет гены-мишени.

Регуляция системы липопротеинов и возможная роль PPARs

Активация и репрессия различных компонентов системы транспорта липопротеинов реверсирует пути синтеза ХС, регулируемые печеночным X-рецептором (LXR) и фарнезольным X-рецептором (FXR), и поэтому прямо влияет на уровень циркулирующих липопротеинов [17].

Липопротеиновый профиль модулируется PPAR-опосредованной экспрессией липопротеинлипазы (ЛПЛ). Этот феномен связан со снижением экспрессии ингибитора ЛПЛ – аполипопротеина (апо)СIII, обеспечивающего повышение доставки ЖК в мышечную и жировую ткани. PPAR α также участвует в повышении обратного транспорта ХС, активируя экспрессию генов, кодирующих его акцепторы – апоА-I и апоА-II [18]. Эти белки формируют липопротеины высокой плотности (ЛПВП), функция которых заключается в переносе ХС от хиломикрон и ремнантов липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печень. В печени PPAR α повышают экспрессию сквенджер-рецепторов VI (SR-BI)/CLA-1, способных захватывать эфиры ХС из кровотока (рис. 2). Влияние PPAR α на профиль липо-

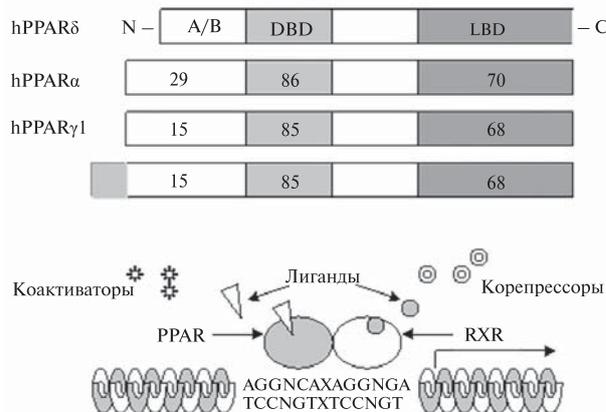


Рис. 1. Общая доменная структура изоформ PPAR. Доменная структура PPAR α , PPAR δ и PPAR γ человека с ДНК-связывающим доменом (DBD) и лиганд-связывающим доменом (LBD) и процент идентичности аминокислотного состава. Общая схема связывания PPAR с ответственным элементом PPRE через образования гетеродимера с ретиноидным X-рецептором (RXR) [2]

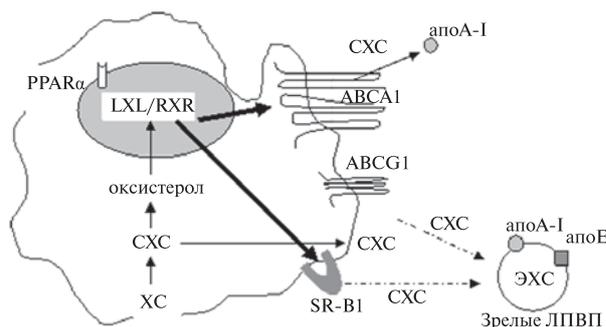


Рис. 2. PPAR α ограничивает образование пенных клеток из макрофагов, способствуя обратному транспорту свободного ХС (СХС) (через повышение экспрессии сквенджер-рецептор VI (SR-BI) и ABCA1) и его переносу соответственно на частицы апоА-I и зрелые ЛПВП

протеинов осуществляется посредством стимуляции окисления ЖК и противодействует проатерогенному состоянию при высоком уровне триглицеридов (ТГ) и низком уровне ЛПВП в плазме крови [19].

Роль PPAR β в регуляции транспорта липопротеинов показана в модели животных, сочетающих ожирение с метаболическим синдромом (МС), для каждого характерны повышенный уровень ТГ и состояние инсулинорезистентности [20]. Лечение этих животных се-

лективными агонистами PPAR β вызывает повышение уровня ХС ЛПВП и снижение плотных частиц ЛПНП на фоне дефицита ТГ и инсулина. Селективные агонисты PPAR β у мышей с ожирением повышают общий уровень ХСЛПВП и снижают экспрессию ЛПЛ в белой жировой ткани. У PPAR β -нулевых мышей не изменены уровни ХС, ХСЛПВП, ТГ и свободных ЖК [20].

PPAR α осуществляют регуляцию генов, участвующих в захвате и окислении ЖК, воспалительном процессе и сосудистой функции, в то время как PPAR α регулируют гены, вовлеченные в захват и запасание ЖК, воспалительные реакции и гомеостаз глюкозы. PPAR α также регулирует гены, отвечающие за липидный гомеостаз макрофагов.

Активация PPAR γ индуцирует экспрессию многих генов липогенеза и ингибирование липолиза [21]. Эти эффекты вызывают увеличение массы подкожного жира и снижение плазменного уровня ЖК, что в свою очередь повышает чувствительность тканей к инсулину, улучшает гликемический контроль.

Активация PPAR α стимулирует экспрессию таких апобелков, как апоА-V, и подавляет экспрессию апоС-III печенью, что приводит к снижению уровня ТГ в хиломикронах и ЛПОНП, высвобождению ЖК, которые захватываются и накапливаются в адипоцитах или метаболизируются в скелетных мышцах [11]. Повышение экспрессии апоА-I и II печенью приводит к увеличению уровня ЛПВП и способствует выходу ХС из макрофагов, индуцируя АТР-связанный кассетный транспортер А1 (рис. 2).

Агонисты PPARs

PPARs играют ключевую роль в энергетическом гомеостазе и воспалении, поэтому особое внимание уделяется синтезу лигандов PPARs. Гиполипидемические свойства фибратов связаны с их способностью селективно активировать PPAR α . ТЗД являются структурными аналогами фибратов и способны активировать PPAR γ . В последнее время интенсивно развивается синтез агонистов PPAR α/γ (глитазаров) и пан-агонистов PPAR $\alpha/\gamma,\delta$ [18, 22, 23].

Агонисты PPAR α , снижая концентрацию апоС-III и увеличивая экспрессию ЛПЛ, умень-

шают уровень ТГ в плазме крови. АпоА-V является геном-мишенью PPAR α , что подтверждает его роль как главного посредника гипотриглицеринемического эффекта фибратов [22]. Активация PPAR α влияет на сосудистую функцию непосредственно и косвенно с помощью изменения экспрессии генов, влияющих на метаболизм липидов, гомеостаз глюкозы, функцию эндотелия и воспалительные процессы сосудистой стенки. Агонисты PPAR α могут влиять на атеросклеротический процесс, особенно у лиц с МС, характеризующихся избыточным весом, повышенным уровнем ТГ, сниженным ХСЛПВП и инсулинорезистентностью, а также при диабете 2-го типа (Д2Т) [24]. Умеренные агонисты PPAR α подобно статинам обладают противовоспалительным и антиатеросклеротическим эффектами. В связи с этим они занимают важное место в терапевтическом арсенале для предотвращения развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [25].

Препараты, активирующие PPAR α , подавляют экспрессию генов, участвующих в воспалительном ответе: NF-kB, сигнального протеина-1, снижение экспрессии которого ведет к ингибированию продукции мощного вазоконстриктора эндотелина-1 в эндотелии артерий, к уменьшению продукции макрофагами воспалительных медиаторов – интерлейкина (IL) – 6, индуцибельной NO-синтазы [26, 27].

ТЗД – лекарственные препараты, повышающие чувствительность к инсулину и стимулирующие дифференцирование адипоцитов непосредственно через PPAR γ . В эксперименте на лабораторных животных было показано, что применение ТЗД вызывало увеличение количества маленьких адипоцитов путем дифференциации и уменьшение количества больших адипоцитов, интенсивно продуцирующих фактор некроза опухоли (ФНО)- α и свободные ЖК [8, 25]. Дифференцирование адипоцитов обычно не происходит в зрелой жировой ткани, и эффект ТЗД не является физиологическим. ТЗД ингибируют пролиферацию, гипертрофию и миграцию гладкомышечных клеток и, по данным некоторых исследователей, снижают соотношение интима/медиа при АС. Активированные ЖК рецепторы PPARs регулируют метаболизм липидов в печени и других ор-

генах (PPAR α), запасание жира в жировой ткани (PPAR γ) [8].

PPAR α может быть мишенью при терапии состояний, сочетающих инсулинорезистентность и дислипидемию. Побочными эффектами большинства активаторов PPARs являются периферический отек и анемия [21, 28, 29].

Активация PPAR β/δ агонистом GW501516 вызывала экспрессию факторов, управляющих окислением ЖК и энергетическими затратами. Самый важный эффект агониста заключается в окислении ЖК скелетных мышц. Это обеспечивает защиту от индуцированного высококалорийной диетой ожирения, повышает толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину [5].

Гетеродимер PPAR δ /RXR связывается с ответственным элементом DR-1 последовательности AGGTCA на промоторе гена-мишени и влияет на уровень транскрипции при активировании лигандами. ЖК в составе ЛПОП активируют PPAR δ , контролирующий метаболические пути гомеостаза глюкозы и ЖК [17]. Фармакологическое активирование PPAR δ влияет на многие терапевтические эффекты, включая уменьшение продукции глюкозы печенью, повышение катаболизма ЖК в адипоцитах и мышцах, а также снижает воспаление.

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что агонисты PPAR β/δ могут использоваться в качестве идеального фармакологического средства для предотвращения ожирения при метаболических нарушениях, характерных для состояния инсулинорезистентности (МС, Д2Т) [30]. PPAR β/δ регулируют экспрессию генов, связанных с атерогенезом, способствуя снижению уровня плазменных ТГ и повышению ХСЛПВП [31]. Увеличение продукции ХСЛПВП стимулирует обратный транспорт холестерина. Таким образом, специфические агонисты PPAR β/δ могут использоваться в качестве гиполипидемических и антиатеросклеротических лекарственных препаратов. Агонисты PPAR β/δ оказывают терапевтический эффект при ожирении [32, 33].

Лиганды PPAR β влияют на уровни ХС ЛПВП и снижают массу тела при ожирении. Однако делеция гена *PPAR β* в белой жировой ткани не изменяет массу жировой ткани. Гиперэкспрессия или гиперактивация PPAR β в

белой жировой ткани у мышей усиливает окисление ЖК, уменьшая массу жировой ткани, и улучшает липидный профиль. Представленные данные дают основания для использования активаторов PPAR β при лечении МС [20].

Стабильный аналог простаглицина (PGJ₂) – карбопростаглицин (сPGJ) – является антагонистом PPAR β , что свидетельствует о его возможной роли в регуляции экспрессии PPAR β . Рецептор связывает ЖК и, возможно, является сенсором количества нутриентных жиров. В преадипоцитах PPAR β опосредует эффекты длинноцепочечных ЖК на экспрессию генов жировой ткани. PPAR β совместно с факторами транскрипции C/EBP β и C/EBP δ индуцирует экспрессию PPAR γ . Поэтому активация PPAR β нутриентными жирами способствует увеличению массы белой и бурой жировой ткани, не наблюдаемому у PPAR β – нулевых мышей. Гиперэкспрессия PPAR β в миообластах линии C2C12 способствует их трансдифференциации в адипоциты, а антагонисты PPAR β индуцируют окисление ЖК в дифференцированных миоцитах [20, 21, 30].

Связь полиморфизма гена *PPARA* с дислипидемией

Полиморфизм гена *PPARA* Leu162Val локализован в ДНК-связывающем участке *PPAR α* и отвечает за изменение активности рецептора под действием лиганда [34, 35]. У носителей аллеля Val162 концентрация сывороточных ТГ, общего холестерина, ХСЛПНП, апоВ и апоС-III значительно выше по сравнению с гомозиготами Leu162, но не все исследования подтверждают зависимость между полиморфизмом и уровнем липидов и апобелков [36].

Исследование связи полиморфизма гена *PPARA* Leu162Val с липидными параметрами сыворотки крови под влиянием диеты и физических нагрузок включало 5799 человек. У гомозигот Leu162 уровень ТГ натошак на 70 % выше (2,2 ммоль/л по сравнению 1,3 ммоль/л), уровень ОХС также был значительно выше (6,2 ммоль/л по сравнению 5,5 ммоль/л) (таблица). По данным исследований Framingham Offspring Study, носители Val162 по сравнению с гомозиготами Leu162 отличались более высоким уровнем ОХС ($p = 0,0012$), ХСЛПНП ($p = 0,0004$), апоС-III у мужчин ($p = 0,009$) и апоВ

Влияние полиморфизма PPARs на маркеры риска сердечно-сосудистых заболеваний [18, 37–40]

Изоформы PPARs	Полиморфизм	Маркеры риска сердечно-сосудистых заболеваний
<i>PPARA</i>	Leu162Val	↑ЛПНП, апоВ, ↓ИМТ, диффузный АС, слу- чай диабета
	Интрон 7 G/C	↑Гипертрофия сердца ↓Прогрессирование АС
<i>PPARD</i>	+294T/C	↑ЛПНП
	ht1	↑ИМТ, глюкоза натощак
<i>PPARG</i>	Pro12Ala	↓ИМТ, ИР, САД
	C161T	↓АС коронарных артерий, апоВ, ТГ
	Pro115Gln	↓ОХС/ХСЛПВП
	Pro467Leu	↑ИМТ
	Val290Meth	↑ИР, САД, ДАД, ТГ
	Arg425Leu	↑Диабет, ДЛП
	htGTGC	↑МС

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ИР – инсулинорезистентность; АС – атеросклероз; ЛПНП – уровень липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицеридов; апо – апобелков; ДЛП – дислипидемия; САД и ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление.

у мужчин и женщин ($p = 0,009$, $p = 0,03$) [41]. Связь полиморфизма с показателями липидного обмена оказалась сложной и определялась степенью утилизации полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Носители аллеля Val162 отличались более низкой степенью захвата ПНЖК, имели более высокий уровень ТГ и апоС-III по сравнению с гомозиготами Leu162, а высокая степень утилизации ПНЖК среди носителей Val162 была сопряжена с низким уровнем ТГ и апоС-III по сравнению с гомозиготами Leu162 [42].

Гемфиброзил значительно снижал прогрессирование АС у носителей аллеля Val162. Результаты Helsinki Heart Study свидетельствуют, о том что применение гемфиброзила в течение 6 мес приводит к 50%-ному повышению уровня ХСЛПВП у носителей аллеля Val162, в то время как у гомозигот Leu162 – только на 5%. Таким образом, полиморфизм Leu162Val гена *PPARA* значительно влияет на эффективность гиполипидемической терапии фибратами [43].

Исследованиями Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Trial (VA-HIT) продемонстрировано, что у пациентов с диабетом или инсулинорезистентностью гемфиброзил в большей степени снижал кардиоваскулярные события у гомозигот Leu162 (на 12,1% по сравнению с плацебо), у носителей генотипа Val162 (9,9% по сравнению с плацебо) [44, 45].

Полиморфизм Leu162Val гена *PPARA* также влиял на эффективность другого гиполипидемического препарата – фенофибрата. Исследования Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network (GOLDN) показали, что у гомозигот Val162Val уровень ТГ после применения фенофибрата снижался на 73 мг/дл, у гетерозигот Leu162Val – на 46 мг/дл и гомозигот Leu162 – на 53 мг/дл [46].

IVS7G>C полиморфизм гена *PPARA* локализован в интроне 7. Функциональное значение этого полиморфизма заключается в том, что при CC генотипе отмечается более значительная степень прогрессирования коронарного АС по сравнению с гомозиготами GG (таблица). Исследованиями Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DIAS) установлено, что применение фенофибрата при Д2Т снижало прогрессирование болезни коронарной артерии, микроальбуминурию (ранний маркер диабетической нефропатии и независимый фактор риска ССЗ). В группе лиц со значительным эффектом (более 30% снижения уровня ТГ) преобладали гомозиготы GG (84,7%), в то время как среди лиц с низкой эффективностью (менее 30% снижения уровня ТГ) составляли всего 68,6% [47]. Согласно логистическому регрессивному анализу лучшим независимым предиктором ответа на фенофибраты является базальный уровень ТГ и генотип GG гена *PPARA*.

Полиморфизм гена *PPARD*

Skogsberg et al. [33] исследовали четыре полиморфизма *PPARβ/δ*. Только для мутации +294T/C наблюдали связь с более высоким уровнем ХСЛПНП у здоровых лиц (таблица). В результате исследования связи полиморфизма +294T/C гена *PPARD* с плазменными уровнями липидов у 543 здоровых мужчин было показано, что гомозиготы +294CC имели повышенный плазменный ХСЛПНП по сравнению с гомозиготами +294TT.

В рандомизированных исследованиях West Of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) изучали эффект правастатина в предупреждении сердечных событий у больных с умеренной гиперхолестеринемией (ХСЛПНП между 4,5 и 6,0 ммоль/л). Носители аллеля +294С гена *PPARD* имели существенно более низкий ХСЛПНП по сравнению с гомозиготами +294ТТ (таблица), не было обнаружено связи этого полиморфизма с осложнениями и эффективностью фармакотерапии [48].

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что агонисты PPAR β/δ не влияют на прогрессирование атеросклеротической бляшки, а дефицит PPAR β/δ в макрофагах связан с предрасположенностью к АС [19, 23].

В исследованиях LCAS оценивали влияние полиморфизма +294Т>С и -4401С>Т гена *PPARD* на липидный профиль и связь с эффективностью флувастатина у 372 человек. *PPARD* гаплотин был связан со степенью выраженности коронарного АС, а также изменениями уровней ТГ ($P = 0,01$) и апоС-III ($P = 0,047$) в ответ на флувастатин [48].

Полиморфизм гена *PPARG*

Среди мутаций гена *PPAG2* наиболее распространен полиморфизм Pro12Ala. В различных этнических популяциях распространенность полиморфизма существенно отличается. У европейцев отмечена самая высокая частота встречаемости – 12–20 %, у мексиканских американцев – 10 %, афроамериканцев – 3 %. У китайцев самая низкая частота встречаемости – 1 % [49].

Влияние PPAR γ на действие инсулина подтверждено многими исследованиями различных мутаций гена *PPARG* человека: Pro12Ala, Pro115Gln, Cys114Arg, Cys131Tyr, Cys162Trp, Val290Met, Pro388Leu, Arg425Cys, His477His и Pro467Leu [2, 48, 50]. Носители этих мутантных аллелей отличаются по степени аккумуляции липидов в жировой ткани, чувствительностью к инсулину, присутствием дислипидемии, Д2Т и гипертензии.

Полиморфизм Pro12Ala гена *PPARG* связан со снижением риска Д2Т. Полиморфные варианты гена *PPAR γ* влияют на ИМТ, ИР, кро-

вяное давление и развитие Д2Т (таблица). Особый интерес представляют мутации Pro467Leu, Val290Met и Arg425Leu, приводящие к частичной липодистрофии с тяжелой формой инсулинорезистентности. Несмотря на то, что эти мутации значительно повышают факторы риска ССЗ, но имеют низкую степень распространенности в популяции, их эпидемиологическое значение ограничено [18, 38–40].

Связь полиморфизма Pro12Ala гена PPARG2 с ожирением. Интенсивно изучается связь варианта Pro12Ala гена *PPARG* с ожирением и Д2Т. Результаты исследований в различных популяциях носят противоречивый характер.

Несколькими независимыми исследованиями продемонстрировано, что вариант Ala12 связан со снижением экспрессии PPAR γ 2 и более низким ИМТ, что свидетельствует о сниженной адипогенной функции мутантного рецептора. Однако дальнейшие исследования различных популяций показали, что эффект этой мутации на массу тела является более комплексным. Связь варианта Ala12 со снижением степени ожирения подтверждена для группы лиц с диабетом и без диабета [51]. В исследованиях, включающих афроамериканцев и белое население Америки, показана связь этого полиморфизма с более низким показателем ИМТ у афроамериканцев и с повышенным ИМТ у белых американцев [52, 53], что свидетельствует о дифференцированном фенотипическом проявлении генетической мутации в разных расах. Показано также, что мутация PPAR γ 2Pro12Ala увеличивает потерю веса при физических нагрузках у потомков лиц с Д2Т [54]. Все же большинство исследований связывают вариант Ala12 с повышенным риском ожирения.

Противоречивые эффекты полиморфного локуса на ожирение свидетельствуют о сложной регуляции PPAR γ физиологии жировой ткани. Высказано предположение о сочетанной роли в формировании фенотипа полиморфизма Pro12Ala и других генетических и экологических факторов. Результаты двух исследований свидетельствуют о том, что соотношение ПНЖК к насыщенным жирным кислотам (НЖК) пищи (соотношение ПНЖК/НЖК) существенно влияет на массу тела у носителей аллеля Ala12. Потребление пищи с высоким

соотношением ПНЖК/НЖК связано с более низким ИМТ, тогда как снижение соотношения ПНЖК/НЖК находится в обратной зависимости с ИМТ у носителей аллеля Ala12; потребление мононенасыщенных жирных кислот оказывает такой же эффект при этом генотипе [55]. В других исследованиях такой взаимосвязи не установлено. Противоречивость результатов объясняют тем, что на фенотипическое проявление этого полиморфизма оказывает влияние связь с другими мутациями [56]. Например, полиморфизм Pro12Ala гена *PPARG2* или полиморфизм G174C в промоторной части гена *IL-6* влияют на снижение жировой массы или восстановление веса после потери. Присутствие обоих вариантов оказывает аддитивный эффект. Вместе с тем и носители Pro12Ala, и носители Trp64Arg β_3 -адренергического рецептора характеризовались повышенным риском ожирения по сравнению с носителями только единичной мутации в исследованиях случай–контроль, а также в исследованиях dizygotic близнецов. Носители аллеля Ala12 гена *PPARG2* характеризовались большей массой тела только в том случае, когда они одновременно являлись носителями мутации Trp64Arg гена β_3 -адренорецептора [2]. Эти данные свидетельствуют о комплексном взаимодействии между генами, затрагивающими метаболизм липидов.

Связь полиморфизма Pro12Ala гена PPARG2 с инсулинорезистентностью и диабетом. Аллель Ala12 гена *PPARG* связывают с повышенной чувствительностью к инсулину по сравнению с гомозиготами Pro12, но мета-анализ 57 работ показал, что это утверждение справедливо только для отдельных подгрупп с ожирением [49]. В исследованиях Data From an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) базальный уровень инсулина натощак и инсулинорезистентность были значительно ниже у носителей аллеля Ala12. Спустя шесть лет носители аллеля Ala12 имели менее выраженное увеличение уровня инсулина натощак, гипергликемию по сравнению с гомозиготами Pro12. В исследовании DPP, включающем большое число пациентов ($n = 3548$), показано, что у Pro12 гомозигот Д2Т развивается в 1,2 раза чаще по сравнению с носителями Ala12 [57].

ИМТ является главным фактором, ответственным за разнородный эффект полиморфизма Pro12Ala на риск Д2Т, поскольку снижение риска выражено в большей степени, когда ИМТ ниже. Снижение риска больше у азиатов – носителей аллеля Ala12 (35 %) по сравнению с северными американцами и европейцами с генотипом Ala12 (соответственно 18 и 15 %), а также с их собственным контрольным аллелем Pro12.

Если скорректировать контроли по ИМТ, то разница между азиатами и европейцами становится незначительной. Даже среди северных европейцев – носителей аллеля Ala12 значительно снижен риск Д2Т (26 %), а снижение риска у центральных и южных европейцев с аллелем Ala12 составляет всего 10 % или отсутствует. Эти данные предполагают общую позитивную роль аллеля Ala12 в предупреждении патогенеза Д2Т в некоторых популяциях с более низкой массой тела [58].

Если разнородность между азиатами и представителями других рас статистически объясняется различным ИМТ, то это не объясняет противоречивых результатов, наблюдаемых среди европейцев, и указывает на влияние других факторов, включающих различный генетический и/или экологический фон и вызывающих гетерогенный риск Д2Т, связанный с Pro12Ala. Действительно, протективная роль аллеля Ala12 значительно связана с уровнем нутриентных липидов.

Состав липидов в питании является существенным определяющим фактором, так как регулярное потребление транс- и насыщенных ЖК приводит к увеличению риска Д2Т и нарушению толерантности к глюкозе чаще у носителей аллеля Ala12, чем у носителей аллеля Pro12 [58, 59].

Предполагают, что мутация Pro12Ala влияет на диабетические осложнения: аллель Ala12 связан со сниженным риском развития диабетической нефропатии по сравнению с аллелем Pro12 в исследованиях случай–контроль. У носителей аллеля Ala12 отмечено существенное снижение уровня альбумина в моче по сравнению с Pro12, и снижение становится более существенным при увеличении продолжительности диабета [60]. Вариант Ala12 также связан со сниженным риском диабетичес-

кой ретинопатии у лиц с Д2Т [61]. Эти данные свидетельствуют о защитном эффекте аллеля Ala12 относительно осложнений, связанных с Д2Т.

Полиморфизм Leu162Val гена *PPARA* связан со снижением толерантности к глюкозе, и этот отрицательный эффект мутации гена *PPARA* нейтрализуется вариантом Ala12 [41]. Мутация Gly972Arg гена субстрата инсулинового рецептора *IRS-1* связана с повышением риска Д2Т на 15 % [62]. Гомозиготы Ala12Ala в сочетании с Gly972Gly вариантом гена *IRS-1* имеют существенно более высокие плазменные уровни адипонектина, оказывающего протективный эффект по сравнению с лицами, у которых сочетаются варианты Pro12Pro и Gly972Gly [62]. Данные других исследований свидетельствуют о том, что чувствительность к инсулину почти в два раза больше у носителей аллеля Ala12 по сравнению с Pro12, тогда как в присутствии Gly972 эффект аллеля Ala12 не наблюдается [63]. Защитный эффект аллеля Ala12 на чувствительность к инсулину наблюдается как у носителей аллеля Ala12, так и Lys121Gln клеточного гликопротеина (PC)-1 [64]. Носители Gln121 гена *PC-1* характеризуются высоким уровнем глюкозы натощак и сниженной чувствительностью к инсулину на фоне Pro12, тогда как эффект варианта Lys121Gln утрачивается на фоне Ala12 [65]. Эти результаты в дальнейшем подтверждались данными о том, что полиморфизм Pro12Ala взаимодействует с другими генетическими мутациями, влияющими на чувствительность к инсулину и гомеостаз глюкозы.

Полиморфизм Pro12Ala гена *PPARG* в лиганд-связывающем домене PPAR γ изменяет аффинность связывания рецептора с ТЗД. Исследовали влияние полиморфных вариантов гена *PPARG* в ответ на применение розиглитазона в течение 12 недель у лиц с Д2Т (показатель уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) находился между 7,5–11,5 % и глюкозы натощак между 140–250 мг/дл).

Более значительное снижение уровня глюкозы отмечено у носителей аллеля Ala12 по сравнению с гомозиготами Pro12 [66]. Снижение HbA_{1c} было также в более значительной степени выражено у носителей аллеля Ala12. У 86,6 % носителей аллеля Ala12 гена *PPARG*

в ответ на розиглитазон установлено более чем 15%-ное снижение HbA_{1c} и более чем 20%-ное снижение уровня глюкозы натощак, и только 43,72 % носителей аллеля Pro12 отвечали в достаточной степени на применение розиглитазона.

Заключение

Три изоформы PPARs активируются ЖК и деревьями ЖК – эйкозаноидами. Активированные PPARs регулируют метаболизм липидов в печени и других органах (PPAR α), запасание жира в жировой ткани (PPAR γ), процессы окисления ЖК в адипоцитах и скелетных мышцах (PPAR β/δ). Несмотря на многочисленные исследования, нет полной ясности в вопросе, каким образом снижение активности PPARs в жировой ткани может оказывать влияние на метаболизм. Изменение соотношения ЖК в диете и высвобождение цитокинов из жировой ткани могут лежать в основе эффекта полиморфизма Pro12Ala гена *PPARG2* на чувствительность к инсулину и на риск развития Д2Т.

Часто наблюдаемые противоречивые результаты связаны со взаимодействием ген – ген и ген – факторы окружающей среды. Важность исследований взаимосвязи полиморфизма PPARs с метаболическими нарушениями также заключается в дифференцированном ответе на фармакотерапию, что может послужить основой для разработки персонализированного применения препаратов и для оценки прогноза.

N.A. Kravchenko, N.V. Yarmish

THE ROLE OF PPARs AND HIS ISOFORMS IN THE METABOLIC DISORDER RELATED TO INSULIN RESISTANCE AND DIABETES

PPARs play the key role in energy homeostasis, inflammation, development of insulin resistance, metabolic syndrome, therefore the special attention is spared to synthesis of the ligand PPARs (fibrates, thiazolidinediones). Three isoforms of PPARs are activated by the fatty acids and their derivatives – eukosanoides. Polymorphism of the Pro12Ala gene *PPARG2* affects the sensitiveness of tissues to insulin and the risk of the development diabetes. It is assumed that the PPAR polymorphism is related to the differential answer on pharmacotherapy that is the foundation for development of the personification of the drug application and the estimate of prognosis.

Н.О. Кравченко, Н.В. Ярмиш

РОЛЬ PPARs ТА ЙОГО ІЗОФОРМ ПРИ
МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕННЯХ, ПОВ'ЯЗАНИХ
З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ І ДІАБЕТОМ

PPARs відіграють ключову роль в енергетичному гомеостазі, запаленні, розвитку інсулінорезистентності, метаболічному синдромі, тому особливу увагу надано синтезу лігандів PPARs (фібрати, тiazолідініони). Три ізоформи PPARs активуються жирними кислотами та їхніми дереватами – ейкозаноїдами. Поліморфізм Pro12Ala гена *PPARG2* впливає на чутливість тканин до інсуліну та на ризик розвитку діабету. Припускають, що поліморфізм PPARs пов'язаний з диференційованою відповіддю на фармакотерапію, а це є підставою для розробки персоналізованого застосування препаратів і оцінки прогнозу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Braissant O., Fougelle F., Scotto C. et al. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR- α , - β , and - γ in the adult rat // *Endocrinology*. – 1996. – **137**, № 1. – P. 354–366.
2. He W. PPAR γ 2 Pro12Ala polymorphism and human health // *PPAR Res.* – 2009. – Article ID 849538. – 15 p.
3. Jones D.C., Ding X., Daynes R.A. Nuclear receptor PPAR α is expressed in resting murine lymphocytes. The PPAR α in T and B lymphocytes is both transactivation and transrepression competent // *J. Biol. Chem.* – 2002. – **277**(9). – P. 6838–6845.
4. Matsusue K., Peters J.M., Gonzalez F.J. PPAR β/δ potentiates PPAR γ – stimulated adipocyte differentiation // *FASED J.* – 2004. – **18**. – P. 1477–1479.
5. Tanaka T., Yamamoto J., Iwasaki S. et al. Activation of PPAR δ induces fatty acid β -oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2003. – **100**. – P. 15924–15929.
6. Planavila A., Laguna J. C., Vazquez-Carrera M. Nuclear factor-kB activation leads to down-regulation of fatty acid oxidation during cardiac hypertrophy // *J. Biol. Chem.* – 2005. – **280**, № 17. – P. 17464–17471.
7. Imai T., Takakuwa R., Marchand S. et al. PPAR γ is required in mature white and brown adipocytes for their survival in the mouse // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2004. – **101**. – P. 4543–4547.
8. Spiegelman B.M. PPAR- γ : adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor // *Diabetes.* – 1998. – **47**, № 4. – P. 507–514.
9. Kubota N., Terauchi Y., Miki H. et al. PPAR γ mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance // *Mol. Cell.* – 1999. – **4**, № 4. – P. 597–609.
10. Werman A., Hollenberg A., Solanes G. et al. Ligand-independent activation domain in the N terminus of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma). Differential activity of PPARgamma1 and -2 isoforms and influence of insulin // *J. Biol. Chem.* – 1997. – **272**. – P. 20230–20235.
11. Chawla A., Boisvert W.A., Lee C.-H. et al. A PPAR γ -LXRABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis // *Mol. Cell.* – 2001. – **7**, № 1. – P. 161–171.
12. Vats D., Mukundan L., Odegaard J.I. et al. Oxidative metabolism and PGC-1 β attenuate macrophage-mediated inflammation // *Cell Metab.* – 2006. – **4**, № 1. – P. 13–24.
13. Odegaard J.I., Ricardo-Gonzalez R.R., Goforth M.H. et al. Macrophage-specific PPAR γ controls alternative activation and improves insulin resistance // *Nature.* – 2007. – **447**, № 7148. – P. 1116–1120.
14. Wan Y., Chong L.-W., Evans R.M. PPAR- γ regulates osteoclastogenesis in mice // *Nature Med.* – 2007. – **13**, № 12. – P. 1496–1503.
15. Duan S.Z., Ivashchenko C.Y., Russell M.W. et al. Cardiomyocyte-specific knockout and agonist of peroxisome proliferator-activated receptor- γ both induce cardiac hypertrophy in mice // *Circ. Res.* – 2005. – **97**, № 4. – P. 372–379.
16. Nicol C.J., Adachi M., Akiyama T.E. et al. PPAR γ in endothelial cells influences high fat diet-induced hypertension // *Amer. J. Hyperten.* – 2005. – **18**, № 4. – P. 549–556.
17. Rosen E.D., Spiegelman B.M. PPAR: a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth // *J. Biol. Chem.* – 2001. – **276**. – P. 37731–37734.
18. Gilde A.J., Fruchart J.C., Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors at the crossroads of obesity, diabetes, and cardiovascular disease // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2006. – **48**. – A24–A32.
19. Kozarsky K.F., Donahue M.H., Glick J.M. et al. Gene transfer and hepatic overexpression of the HDL receptor SR-BI reduces atherosclerosis in the cholesterol-fed LDL receptor-deficient mouse // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – **20**. – P. 721–727.
20. Peters J.M., Lee S.S., Li W. et al. Growth, adipose, brain, and skin alterations resulting from targeted disruption of the mouse peroxisome proliferator-activated receptor beta (delta) // *Mol. Cell Biol.* – 2000. – **20**. – P. 5119–5128.
21. Walcher D., Marx N. Insulin resistance and cardiovascular disease: the role of PPAR γ activators beyond their anti-diabetic action // *Diabetes Vasc. Dis. Res.* – 2004. – **2**. – P. 76–81.
22. Tenenbaum A., Motro M., Fisman E.Z. et al. Effect of bezafibrate on incidence of type 2 diabetes mellitus in obese patients // *Eur. Heart J.* – 2005. – **26**. – № 19. – P. 2032–2038.
23. Chinetti-Gbaguidi G., Fruchart J.C., Staels B. Role of

- the PPAR family of nuclear receptors in the regulation of metabolic and cardiovascular homeostasis: new approaches to therapy // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2005. – 5. – P. 177–183.
24. *FIELD Study Investigators.* The need for a large-scale trial of fibrate therapy in diabetes: the rationale and design of the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study [ISRCTN64783481] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2004. – 3. – P. 9.
 25. *Yahia R.B., Lichnovska R., Brychta T.* The metabolic syndrome: relationship between insulin sensitivity and the role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in saccharide and lipid metabolism // *Biomed Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub.* – 2005. – 149, № 2. – P. 237–241.
 26. *Quinn C.E., Hamilton P.K., Lockhart C.J., McVeigh G.E.* Thiazolidinediones: effects on insulin resistance and the cardiovascular system // *Brit. J. Pharmacol.* – 2008. – 153. – P. 636–645.
 27. *Chen H., Montagnani M., Funahashi T. et al.* Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells // *J. Biol. Chem.* – 2003. – 278. – P. 45021–45026.
 28. *Kahn C.R., Chen L., Cohen S.E.* Unraveling the mechanism of action of thiazolidinediones // *J. Clin. Invest.* – 2000. – 106, № 11. – P. 1305–1307.
 29. *Olefsky J. M.* Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists // *J. Clin. Invest.* – 2000. – 106, № 4. – P. 467–472.
 30. *Wang Y.X., Lee C.H., Tjep S. et al.* Peroxisome-proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity // *Cell.* – 2003. – 113. – P. 159–170.
 31. *Skogsberg J., Kannisto K., Cassel T.N., Hamsten A., Eriksson P., Ehrenborg E.* Evidence that peroxisome proliferator-activated receptor δ influences cholesterol metabolism in men // *Arterioscl. Thromb. and Vasc. Biol.* – 2003. – 23, № 4. – P. 637–643.
 32. *Chen S., Tsybouleva N., Ballantyne C.M., Gotto A.M., Jr., Marian A.J.* Effects of PPAR α , γ and δ haplotypes on plasma levels of lipids, severity and progression of coronary atherosclerosis and response to statin therapy in the lipoprotein coronary atherosclerosis study // *Pharmacogenetics.* – 2004. – 14, № 1. – P. 61–71.
 33. *Skogsberg J., Kannisto K., Roshani L. et al.* Characterization of the human peroxisome proliferator activated receptor δ gene and its expression // *Int. J. Mol. Med.* – 2000. – 6, № 1. – P. 73–81.
 34. *Vohl M.-C., Lepage P., Gaudet D. et al.* Molecular scanning of the human PPAR α gene: association of the L162V mutation with hyperapobetalipoproteinemia // *J. Lipid Res.* – 2000. – 41, № 6. – P. 945–952.
 35. *Tai E.S., Demissie S., Cupples L.A. et al.* Association between the PPARA L162V polymorphism and plasma lipid levels: the framingham offspring study // *Arterioscl. Thromb. and Vasc. Biol.* – 2002. – 22, № 5. – P. 805–810.
 36. *Evans D., Aberle J., Wendt D. et al.* A polymorphism, L162V, in the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) gene is associated with lower body mass index in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Mol. Med.* – 2001. – 79. – P. 198–204.
 37. *Jamshidi Y., Montgomery H.E., Hense H.W. et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene regulates left ventricular growth in response to exercise and hypertension // *Circulation.* – 2002. – 105. – P. 950–955.
 38. *Wang X.L., Oosterhof J., Duarte N.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma C161-T polymorphism and coronary artery disease // *Cardiovasc. Res.* – 1999. – 44. – P. 588–594.
 39. *Savage D.B., Tan G.D., Acerini C.L. et al.* Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-gamma // *Diabetes.* – 2003. – 52. – P. 910–917.
 40. *Barroso I., Gurnell M., Crowley V.E. et al.* Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension // *Nature.* – 1999. – 402. – P. 880–883.
 41. *Sparsø T., Hussain M.S., Andersen G. et al.* Relationships between the functional PPAR α Leu162Val polymorphism and obesity, type 2 diabetes, dyslipidaemia, and related quantitative traits in studies of 5799 middle-aged white people // *Mol. Genet. Metab.* – 2007. – 90, № 2. – P. 205–209.
 42. *Tai E.S., Corella D., Demissie S. et al.* Polyunsaturated fatty acids interact with the PPARA-L162V polymorphism to affect plasma triglyceride and apolipoprotein C-III concentrations in the framingham heart study // *J. Nutr.* – 2005. – 135, № 3. – P. 397–403.
 43. *Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. et al.* Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans affairs high-density lipoprotein cholesterol intervention trial study group // *N.E. J. Med.* – 1999. – 341, № 6. – P. 410–418.
 44. *Robins S.J., Rubins H.B., Faas F.H. et al.* Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT) // *Diabetes Care.* – 2003. – 26, № 5. – P. 1513–1517.
 45. *Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. et al.* Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT) // *Arch. Int. Med.* – 2002. – 162, № 22. – P. 2597–2604.
 46. *Arnett D.K., Province M.A., Borecki I.B. et al.* The PPAR α L162V polymorphism predicts triglyceride

- lowering response to fenofibrate: the GOLDN study // *Circulation*. – 2005. – **112**, № 17. – P. II-509.
47. *Ansquer J.C., Foucher C., Rattier S. et al.* Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) // *Amer. J. Kid. Dis.* – 2005. – **45**, № 3. – P. 485–493.
 48. *Cresci S.* PPAR genomics and pharmacogenomics: implications for cardiovascular disease // *PPAR Res.* – 2008. – ID 374549. – 11 p.
 49. *Tönjes A., Scholz M., Loeffler M., Stumvoll M.* Association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor γ with pre-diabetic phenotypes meta-analysis of 57 studies on nondiabetic individuals // *Diabetes Care*. – 2006. – **29**. – P. 2489–2497.
 50. *Minge C.E., Robker R.L., Norman R.J.* PPAR Gamma: Coordinating metabolic and immune contributions to female fertility // *PPAR Res.* – 2008. – **2008**. – P. 243791.
 51. *Altshuler D., Hirschhorn J.N., Klannemark M. et al.* The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes // *Nature Genet.* – 2000. – **26**. – P. 76–80.
 52. *Fornage M., Jacobs D.R.Jr. et al.* Inverse effects of the PPAR γ 2 Pro12Ala polymorphism on measures of adiposity over 15 years in African Americans and whites: the CARDIA study // *Metabolism : Clin. and Exper.* – 2005. – **54**, № 7. – P. 910–917.
 53. *Wei Q., Jacobs D.R. Jr., Schreiner P.J. et al.* Patterns of association between PPAR γ genetic variation and indices of adiposity and insulin action in African-Americans and whites: the CARDIA Study // *J. Mol. Med.* – 2006. – **84**, № 11. – P. 955–965.
 54. *Ostergard T., Ek J., Hamid Y. et al.* Influence of the PPAR- γ 2 Pro12Ala and ACE I/D polymorphisms on insulin sensitivity and training effects in healthy offspring of type 2 diabetic subjects // *Hormone and Metab. Res.* – 2005. – **37**, № 2. – P. 99–105.
 55. *Luan J., Browne P.O., Harding A.-H. et al.* Evidence for gene-nutrient interaction at the PPAR γ locus // *Diabetes*. – 2001. – **50**, № 3. – P. 686–689.
 56. *Memisoglu A., Hu F.B., Hankinson S.E. et al.* Interaction between a peroxisome proliferator-activated receptor γ gene polymorphism and dietary fat intake in relation to body mass // *Human Mol. Genet.* – 2003. – **12**, № 22. – P. 2923–2929.
 57. *Jaziri R., Lobbens S., Aubert R. et al.* The *PPARG Pro12Ala* polymorphism is associated with a decreased risk of developing hyperglycemia over 6 years and com-
bines with the effect of the *APM1 G-11391A* single nucleotide polymorphism : the Data From an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) study // *Diabetes*. – 2006. – **55**, № 4. – P. 1157–1162.
 58. *Soriguer F., Morcillo S., Cardona F. et al.* Pro12Ala polymorphism of the *PPARG2* gene is associated with type 2 diabetes mellitus and peripheral insulin sensitivity in a population with a high intake of oleic acid // *J. Nutr.* – 2006. – **136**, № 9. – P. 2325–2330.
 59. *Franks P.W., Luan J., Browne P.O. et al.* Does peroxisome proliferator-activated receptor γ genotype (Pro12ala) modify the association of physical activity and dietary fat with fasting insulin level? // *Metab. Clin. Exp.* – 2004. – **53**, № 1. – P. 11–16.
 60. *Pollex R.L., Mamakeesick M., Zinman B. et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor γ polymorphism Pro12Ala is associated with nephropathy in type 2 diabetes // *J. Diabet. and Its Compl.* – 2007. – **21**, № 3. – P. 166–171.
 61. *Malecki M.T., Cyganek K., Mirkiewicz-Sieradzka B. et al.* Alanine variant of the Pro12Ala polymorphism of the *PPAR γ* gene might be associated with decreased risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetes // *Diabet. Res. and Clin. Pract.* – 2008. – **80**, № 1. – P. 139–145.
 62. *Stumvoll M., Stefan N., Fritsche A. et al.* Interaction effect between common polymorphisms in *PPAR γ 2* (Pro12Ala) and insulin receptor substrate 1 (Gly972Arg) on insulin sensitivity // *J. Mol. Med.* – 2002. – **80**, № 1. – P. 33–38.
 63. *Mousavinasab F.* Common polymorphisms in the *PPARGgamma2* and *IRS-1* genes and their interaction influence serum adiponectin concentration in young Finnish men // *Mol. Genet. Metab.* – 2005. – **84**. – P. 344–348.
 64. *Baratta R., Di Paola R., Spampinato D. et al.* Evidence for genetic epistasis in human insulin resistance: the combined effect of PC-1 (K121Q) and *PPAR γ 2* (P12A) polymorphisms // *J. Mol. Med.* – 2003. – **81**, № 11. – P. 718–723.
 65. *Pizzuti A., Frittitta L., Argiolas A. et al.* A polymorphism (K121Q) of the human glycoprotein PC-1 gene coding region is strongly associated with insulin resistance // *Diabetes*. – 1999. – **48**, № 9. – P. 1881–1884.
 66. *Deeb S.S., Fajas L., Nemoto M. et al.* A *Pro12Ala* substitution in *PPAR γ 2* associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity // *Nature Genet.* – 1998. – **20**, № 3. – P. 284–287.