Молекулярно-генетические особенности, характер метаболизма глюкозы и функция эндотелия у больных метаболическим синдромом русской популяции

А.М. Мкртумян, Е.В. Бирюкова, Н.В. Маркина

Московский государственный медико-стоматологический университет (ректор – заслуж. врач РФ, профессор О.О. Янушевич)

В клинической практике врачи различных специальностей все чаще сталкиваются с метаболическим синдромом (МС), представляющим собой совокупность гормональных и метаболических нарушений, объединенных общим патофизиологическим механизмом – инсулинорезистентностью (ИР), т. е. нарушением способности инсулина выполнять нормальные физиологические функции. Особое внимание, уделяемое МС, обусловлено его высокой распространенностью в общей популяции: она составляет до 14–24%, что в два раза превышает распространенность сахарного диабета (СД). В ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов роста на 50% [5, 6, 35]. В России МС встречается у каждого пятого.

МС важен для клинициста не только как широко распространенная патология, но прежде всего, как жизнеугрожающее состояние. Безусловно, этот синдром играет существенную роль в ускорении развития и прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом, и занимающих, по оценкам экспертов ВОЗ, первое место среди причин смертности населения индустриально развитых стран мира, в том числе и России: каждая пятая смерть от ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 10]. Кроме того, синдром ИР играет ведущую роль в эпидемии СД 2 [3, 5].

Большая роль в закреплении состояния ИР отводится генетическим механизмам, а в основе генетической составляющей лежит сочетанный характер полиморфизма целого ряда генов [21, 25]. Генетические механизмы, в первую очередь, влияют на распределение жировой ткани в организме, пищевое поведение, активность ферментных систем, участвующих в регуляции метаболических процессов. В ходе эволюционного развития человека как биологического вида периоды изобилия часто чередовались с периодами голода. В те далекие времена, обеспечивая основные метаболические механизмы, не только предотвращающие потерю жира в периоды голода, но и способствующие накоплению энергетических запасов в виде жировых депо, резистентность тканей к инсулину приобретала первостепенное значение для выживания. Поэтому в генотипе человека закреплялись именно те гены, которые обеспечивали ИР и соответственно депонирование энергетических субстратов.Теперь же, в новых экономических условиях неограниченного производства сельскохозяйственных культур и пищевой индустрии, а также массовой гиподинамии, ранее очевидное преимущество ИР не только ставится под сомнение, но и расценивается как негативный для здоровья цивилизованного человека фактор.

Особое значение в системе адаптации организма и поддержании нормального углеводного обмена при ИР придается функциональному состоянию β-клеток поджелудочной железы, которое в свою очередь также предопределяется генетическими факторами.

Актуальной проблемой является разъяснение генетических механизмов МС, поскольку определение информативных генетических маркеров риска развития синдрома позволит не только своевременно выделять пациентов с высоким риском, но и соответственно проводить превентивные мероприятия еще на доклинической стадии синдрома. Наиболее интересными в этом смысле являются гены-кандидаты TCF7L2, KCNJ11 и PPARγ2 + γ (далее G).

Ген TCF7L2 (transcription factor 7-like 2) расположен на хромосоме 10q и кодирует ядерный рецептор β-катенина, канонического активатора Wnt-сигнального пути, играющего важную роль в пролиферации, дифференцировании и росте различного рода клеток [16, 24]. Продукт этого гена является транскрипционным фактором, регулирующим экспрессию гена проглюкагона и других генов, вовлеченных в метаболизм углеводов [15]. Взаимодействие TCF7L2 ядерного рецептора с белками Wnt-сигнального рецептора является одним из регулирующих механизмов нескольких процессов: образования β-клеток поджелудочной железы из полипотентных стволовых клеток, глюкозостимулированной секреции инсулина, адипогенеза, дифференцировки клеток жировой ткани, метаболизма жиров и формирования чувства насыщения [8, 20, 33].

Ген KCNJ11 расположен на хромосоме 11 в области p15.1. Продукт гена – белок Kir6.2 (Potassium inward rectifier 6.2) – является одной из двух субъединиц (вторая – рецептор к сульфонилмочевине) АТФ-зависимых калиевых каналов. Белок Kir6.2. состоит из четырех субъединиц и образует пору для транспорта ионов калия из клетки [4, 25].

Рецептор PPARγ принадлежит к суперсемейству ядерных рецепторов, входящих в группу факторов транскрипции [22, 27]. Его активация и связывание со вторым белком – ретиноидным рецептором X (RXR) – формирует гетеродимер, распознающий и взаимодействующий со специфическими последовательностями ДНК – элементами PPAR ответа, обнаруживаемыми в регуляторных регионах генов, кодирующих белки, участвующие в метаболизме липидов и глюкозы. Активация PPARγ2 приводит к дифференцировке адипоцитов, способствуя ускорению процессов адипогенеза, что сопровождается образованием так называемых малых адипоцитов, которые более чувствительны к инсулину и менее способны к секреции факторов прогрессированию ИР-лептина, ФНО-α и СЖК [23, 32].

Для изучения распространенности носительства тех или иных аллелей полиморфных маркеров генов TCF7L2, KCNJ11 и PPARG2 и оценки прогностической значимости этих G маркеров в отношении риска развития МС проведено исследование, включавшее 204 пациентов русской национальности, жителей г. Москвы, не имеющих родства между собой. Группу «МС+» составили 104 больных с метаболическим синдромом; для сравнения была использована выборка 100 практически здоровых людей группа «МС-». Обе группы были сопоставимы по возрастному и половому критерию. Мутации генов в сочетании с резистентностью к инсулину неодинаково проявляют себя в различных популяциях в зависимости от пола, возраста, этнической принадлежности их носителей; аллели и генотипы, преобладающие в одной популяции, могут оказаться минорными в других. Это указывает на несомненные специфические особенности отдельных популяций и делает проведение исследований для каждой популяционной группы уникальным и значимым. Идентификация аллелей полиморфных маркеров генов KCNJ11, PPARG2, TCF7L2 проводилась с использованием полимеразной цепной реак-

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера G/T гена TCF7L2 в группах «МС+» и «МС–»					
Аллели и генотипы	Частоты аллелей и генотипов		p	OR	CI 95%
	«МС+» (n=104)	«МС–» (n=100)			
G	141/0,705	107/0,535	0,0003	2,11	1,40–3,18
T	59/0,295	93/0,465		0,47	0,31–0,71
G/G	49/0,490	29/0,290	0,002	2,35	1,31–4,22
G/T	42/0,420	47/0,470		0,82	0,47–1,43
T/T	9/0,090	24/0,240		0,31	0,14–0,71

Таблица 2

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера Pro12Ala гена PPARG2 в группах «МС+» и «МС–»					
Аллели и генотипы	Частоты аллелей и генотипов		p	OR	CI 95%
	«МС+» (n=104)	«МС–» (n=100)			
Pro	169/0,81	138/0,69	0,002	2,06	1,30–3,26
Ala	39/0,19	62/0,31		0,49	0,31–0,77
Pro/Pro	68/0,65	52/0,52	0,003	1,74	1,01–3,06
Pro/Ala	34/0,33	33/0,33		0,99	0,55–1,77
Ala/Ala	2/0,02	15/0,15		0,11	0,02–0,50

ции, дальнейшего расщепления фрагментов ДНК рестриктазами и электрофоретического разделения фрагментов ДНК в 8%-ном полиакриламидном геле и в 2%-ном агарозном геле.

Рассмотрение молекулярно-генетических аспектов приводит нас к убеждению, что генетический фактор имеет большое значение в образовании кластера МС. Детальный анализ распределения частот аллелей и генотипов указанных полиморфных маркеров позволил установить предрасполагающие и протекторные в отношении синдрома ИР аллели и генотипы указанных маркеров.

Полученные нами результаты дают основание говорить о том, что риск развития МС в русской популяции связан с носительством аллеля G (OR = 2,11; CI = 1,40–3,18) и генотипа GG полиморфного маркера гена TCF7L2 (OR = 2,35; CI = 1,31–4,22); аллель T (OR = 0,47; CI = 0,31–0,71) и генотип T/T (OR = 0,31; CI = 0,14–0,71), напротив, ассоциированы с пониженным риском развития рассматриваемого синдрома в русской популяции (табл. 1).

В настоящее время имеется ограниченное число исследований, посвященных изучению роли полиморфного маркера G/T гена TCF7L2 в развитии МС, представлены противоречивые результаты, которые отчасти могут быть объяснены этническими и расовыми различиями [16, 25]. Показана ассоциация полиморфного маркера G/T гена TCF7L2 со снижением секреторного ответа инсулина на нагрузку глюкозой у больных с НТГ [15]. С патофизиологических позиций, предположительным механизмом является нарушение экспрессии глюкагоноподобного пептида-1 в энтероэндокринных клетках желудочно-кишечного тракта [28].

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии ассоциации полиморфного маркера Gly10Lys гена KCNJ11 с синдромом ИР в русской популяции, подобные результаты получены и на индийской популяции [25].

Следует подчеркнуть, что риск развития синдрома ИР в русской популяции также ассоциирован с носительством аллеля Pro (OR = 2,06; CI = 1,30–3,26) и генотипа Pro/Pro (OR = 1,74; CI = 1,01–3,06) полиморфного маркера Pro/Ala гена PPARG2 (табл. 2). Аллель Pro можно рассматривать как своеобразный маркер повышенного риска развития изучаемого синдрома.

В научной литературе существуют противоречивые данные о связи полиморфного маркера Pro12Ala гена PPARG2 с развитием МС. Изучая мексиканскую популяцию, S. A. Cole и соавт. (2000) выявили достоверную ассоциацию генотипа Ala/Ala с развитием абдоминального ожирения, что, в свою очередь, является риском развития ИР [13]. В то же время в ряде работ подобной связи не найдено [22, 25]. В различных исследованиях выявлена связь полиморфного маркера Pro12Ala с увеличением ИМТ [23, 33].

В английской популяции G. D. Tan и соавт. (2006) выявили наличие определенных ассоциаций между носительством тех или иных аллелей полиморфного маркера Pro/Ala гена PPARG2 и метаболическими процессами [30]. Носительство аллели Ala полиморфного маркера Pro/Ala гена PPARG2 ассоциировалось с более высокой скоростью кровотока и чувствительностью тканей к инсулину в жировой и мышечной тканях, нежели носительство аллели Pro. В тоже время носительство аллели Pro характеризовалось более высокими концентрациями свободных жирных кислот, а также подавлением в меньшей степени активности гормоночувствительной липазы инсулином в постпрандиальный период. Примечательны данные B. J. Nicklas и соавт. (2001), свидетельствующие о том, что аллель Pro полиморфного маркера Pro/Ala гена PPARG2 можно рассматривать как своеобразный предиктор прибавки веса у людей, ранее снизивших массу тела [23].

Очень важна на наш взгляд практическая сторона полученных результатов: в первую очередь значительно расширяются возможности для диагностики и ранней профилактики метаболического синдрома; их можно использовать в клинической практике для выявления групп высокого риска по развитию синдрома ИР.

В настоящее время общепринятой является концепция ключевой роли ИР в патофизиологии МС [3, 5, 35]. У больных МС, несмотря на выраженную ИР, т.е. стойкое ухудшение биологического действия инсулина в инсулинозависимых тканях, в течение длительного временного промежутка сохраняется нормогликемия. В таких случаях ИР преодолевается за счет развития и постоянного поддержания компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ), при этом повышенная концентрация инсулина четко коррелирует со степенью снижения чувствительности тканей к нему. Избыточная секреция инсулина, необходимая для поддержания нормального уровня гликемии, усиливает поглощение глюкозы тканями и уменьшает образование глюкозы печенью. Однако с одной стороны, ГИ позволяет поддерживать нормогликемию, но с другой способствует формированию кластера метаболических, гемодинамических и системных нарушений в организме, приводящих в конечном итоге к возникновению болезней сердца, сосудов и СД 2. Следовательно, именно ИР и сопутствующая ей ГИ связывают воедино все многочисленные нарушения, наблюдающиеся при МС.

Многие исследователи рассматривают МС как прелюдию СД 2: риск развития диабета в 5–9 раз превышает таковой в отсутствие синдрома [3, 35]. К моменту диагностики СД 2 у

Таблица 3

Базальные концентрации метаболитов NO и ЭТ-1 у пациентов с МС

Показатель (единица измерения)	Пациенты с МС (n = 104)	Группа контроля (n = 35)	p
Метаболиты NO (мкмоль/л)	49,35 [35,13; 62,85]	37,10 [29,40; 48,30]	0,0000
ЭД-1 (фмоль/мл)	0,586 [0,486; 0,673]	0,478 [0,447; 0,528]	0,0072

большинства больных уже присутствуют различные его осложнения, что подтверждает важную роль в их развитии ранних нарушений метаболизма глюкозы [5, 10, 31]. Даже тогда, когда единственным проявлением ИР является компенсаторная ГИ, риск развития сердечно-сосудистых осложнений уже значительно повышен [6]. Поэтому в нашей работе представлялось необходимым сопоставить результаты гормонально-метаболических исследований в трех группах больных МС, сформированных исходя из результатов ОГТТ: группа 1 – пациенты с нормогликемией натощак и нормальной толерантностью к глюкозе («норма», n = 128); группа 2 – пациенты с НГН (n = 73); группа 3 – пациенты с НТГ (n = 107). Концентрацию глюкозы определяли гексокиназным методом, ИРИ иммуноферментным методом с использованием набора реактивов ELISA (Mercodia AB, Sweden). Сравнительный анализ концентрации ИРИ натощак не показал различий между тремя обследуемыми группами, в то время как при стимуляции ИРИ глюкозой мы установили наиболее существенные сдвиги у группы НТГ. Установленный факт усиления постпрандиальной секреции инсулина при НТГ говорит о достаточных компенсаторных возможностях на этом этапе нарушения углеводного обмена в плане развития СД 2. Анализ HOMA-IR свидетельствовал о том, что чувствительность тканей к инсулину снижается с прогрессированием нарушений метаболизма глюкозы к НТГ (рис. 1), когда, несмотря на стимулированную ГИ секреторного ответа инсулина явно недостаточно для обеспечения нормальной утилизации глюкозы инсулинорезистентными тканями, и, соответственно, поддержания постпрандиальной нормогликемии.

Метаболические изменения, связанные с нарушениями углеводного обмена, неблагоприятно отражаются на соотношении липидных фракций: с прогрессированием нарушений метаболизма глюкозы наблюдается нарастание атерогенных изменений, о чем свидетельствует достоверное повышение концентраций ТГ, ХС ЛПНП и соотношения ТГ/ЛПВП. Кроме того, по мере прогрессирования нарушений метаболизма глюкозы от нормальной толерантности к глюкозе к НГН и НТГ уровень С-реактивного белка (СРБ) повышается, а максимальная его концентрация характерна именно для больных с НТГ (рис. 2), т. е. нарастание нарушений углеводного обмена тесно ассоциируется с развитием атеросклероза и системного воспаления.

Имеющиеся на сегодня данные позволяют рассматривать нарушение структуры и функции эндотелия в качестве важного компонента МС, хотя эндотелиальная дисфункция и не входит в общепринятые критерии диагностики синдрома ИР [9, 10, 18]. Параметры эндотелиальной функции нами изучены у 104 больных МС и 35 человек из группы контроля. Для характеристики вазоконстрикторной функции эндотелия оценивали концентрацию эндотелина-1 (ЭТ-1), вазодилятирующей метаболиты NO, которые являются стабильными молекулами и отражают как процессы инактивации NO по данному метаболическому пути, так и общую его активность в организме. Эндогенную продукцию NO измеряли по суммарным данным количественного анализа его стойких метаболитов – ионов NO_2^- и NO_3^- (мкмоль/л), которые определялись спектрофотометрическим методом; концентрацию ЭТ-1 (фмоль/мл) определяли с использованием набора BIOMEDICA (Austria), ФНО-α (пг/мл) методом иммуноферментного анализа с использованием наборов CYTELISA HUMAN THF-α Cytimmune (USA).

Результаты исследования показали, что у больных МС наблюдается нарушение вазорегулирующей функции эндотелия, о чем свидетельствуют изменения концентрации метаболитов NO и (ЭТ-1). Определение метаболитов NO в состоянии натощак показало, что их концентрация у больных МС была достоверно выше указанного показателя в группе контроля (табл. 3). При изучении роли NO в патогенезе ИР ранее были получены противоречивые результаты [10, 14]. Разночтения, существующие в литературе, по-видимому, связаны как с различиями клинических характеристик больных МС, так и с разными методологическими подходами к оценке синтеза NO. Поэтому одни исследователи выявили снижение секреции NO при МС [26], другие, наоборот – ее повышение [12].

Анализируя базальное содержание ЭТ-1, у больных МС выявили его достоверное повышение по сравнению с группой контроля, что согласуется с данными немногочисленных исследований эндотелиальной функции при МС (чаще всего они проводились у больных с СД 2).

Повышение базальной концентрации метаболитов NO у больных МС, по-видимому, носит компенсаторный характер, направленный на вазодилятацию, и свидетельствует как об увеличении продукции NO, так и об ускорении его метаболического клиренса. Описанное нарушение может быть вызвано воздействием различных патологических факторов, в том числе и в ответ на повышение содержания вазоконстриктора ЭТ-1. По-видимому, избыточная базальная продукция NO у

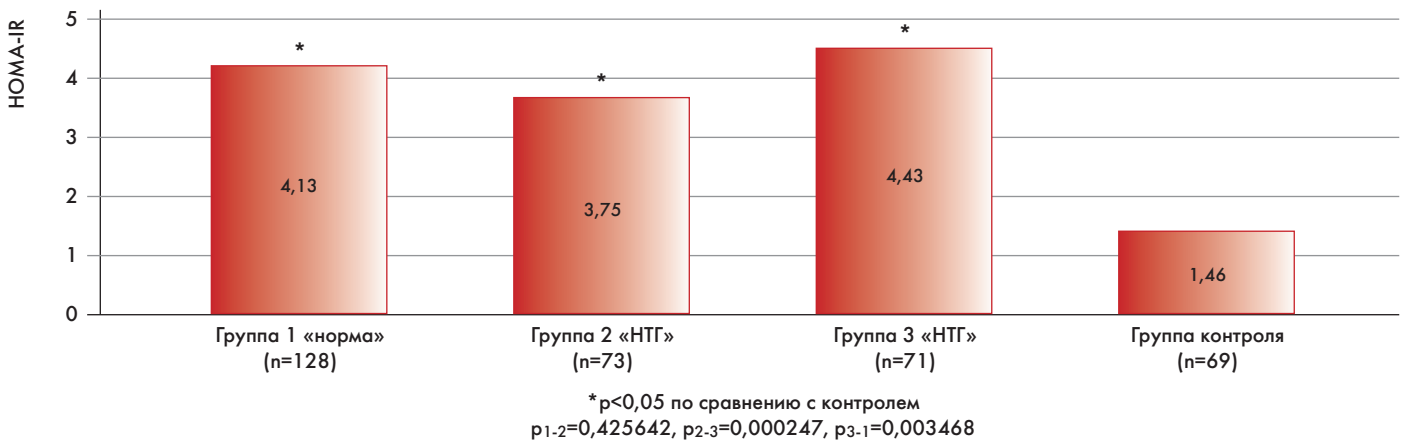


Рис. 1. HOMA-IR у больных МС с различным типом нарушения углеводного обмена

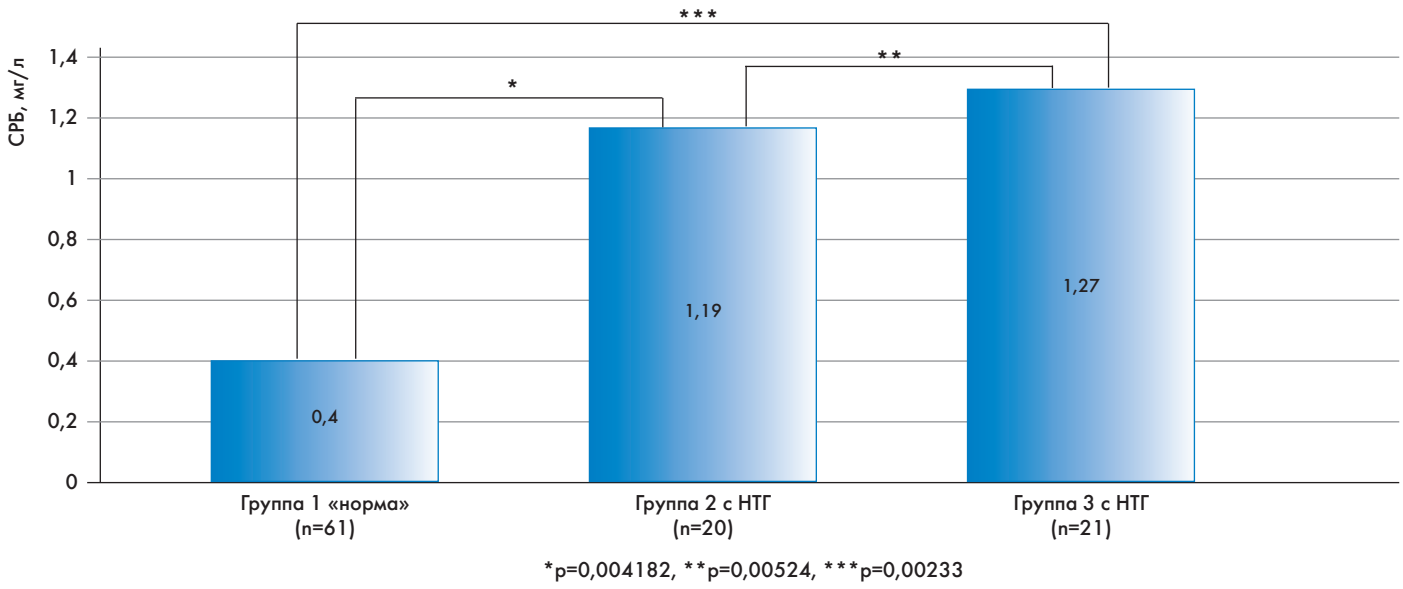


Рис. 2. С-реактивный белок у больных МС с различным типом нарушения углеводного обмена

больных МС осуществляется не только эндотелиоцитами, но и другими типами клеток, в том числе и адипоцитами под влиянием высокой активности индуцибельной синтазы NO [11, 14, 18]. Известно, что при повреждениях эндотелиоцитов синтез NO под влиянием эндотелиальной синтазы NO снижается [7, 9]. Поэтому создается впечатление, что гиперпродукция NO у больных МС связана именно с высокой активностью индуцибельной синтазы NO. Стимулирующий эффект на индуцибельную синтазу NO могут оказывать ФНО-α, γ-интерферон, интерлейкин-1 и другие цитокины, содержание которых значительно повышено при синдроме ИР [2, 14, 26].

С учетом вышесказанного избыточная продукция NO у больных МС может рассматриваться, по нашему мнению, как защитный механизм, однако при слишком высоких концентрациях последствием могут быть и различные нарушения. Физиологический эффект NO определяется его количеством: как избыток, так и дефицит NO крайне опасны для организма [7, 9]. Повышенная продукция NO при МС нарушает инсулинозависимую утилизацию глюкозы в жировой ткани, снижает как базальную, так и стимулированную катехоламинами скорость липолиза, что приводит к увеличению депонирования жира [9, 14].

Таким образом, при синдроме ИР длительно поддерживаемое повышенное образование NO из адаптивной реакции организма постепенно трансформируется в патологическую. В этом случае не только нарушается вазорегулирующая функция эндотелия, но и создаются условия для повреждения сосудистой стенки, развитии прогрессирования атеросклероза, его осложнений.

ЭТ-1 во многом обладает противоположным действием по отношению к NO и в настоящее время признается его физиологическим антагонистом [19]. Повышенный уровень ЭТ-1 связан с повреждением эндотелиоцитов и может считаться маркером эндотелиальной дисфункции [26]. Следовательно, зафиксированная нами повышенная базальная концентрация ЭТ-1 у больных МС, несомненно, свидетельствует о повреждающем воздействии на клетки эндотелия различных метаболических сдвигов, характеризующих синдром ИР.

Сосудистый эндотелий является одной из мишеней ФНО-α, цитотоксическое действие которого имеет комплексную природу. Обладая способностью индуцировать апоптоз эндотелиоцитов, ФНО-α вызывает генерализацию в клеточной мембране активных форм кислорода (супероксид-радикалов), а также NO; влияет на эндотелий, усиливая экспрессию молекул адгезии; активирует макрофаги, нейтрофилы; повышает секрецию простагландинов; оказывает хемотаксическое действие на различные клетки и обусловливает синтез белков острой фазы воспаления [2, 11, 26]. Корреляционный анализ в ходе исследования определил связи средней силы между метаболитами NO и ФНО-α ($r = 0,3271$; $p = 0,02670$), между ЭТ-1 и ФНО-α ($r = 0,4803$; $p = 0,0114$), что доказывает важную роль ФНО-α в процессах формирования эндотелиальной дисфункции при МС. При МС показана достоверная корреляционная связь между ЭТ-1 и иными воспалительными маркерами (СРБ, интерлейкин-6, рецептор-2 растворимого ФНО-α и растворимая молекула внутриклеточной адгезии 1) [26]. Раннее нарушение функции эндотелия широко обсуждается в качестве одной из возможных причин преждевременного развития, быстрого прогрессирования атеросклероза и его осложнений у больных МС [18, 31]. Еще в 1988 году D. Hacket и соав. продемонстрировали, что надрывы бляшек, приводящих к инфаркту миокарда, не всегда происходят в зоне максимального стеноза коронарных артерий, напротив, они чаще возникают в местах небольших сужений [17].

Таким образом, при синдроме ИР сосудистая дисфункция развивается задолго до явных нарушений углеводного обмена, что свидетельствует о важности раннего выявления ИР как фактора риска эндотелиальной дисфункции. Под влиянием комплекса характерных для синдрома ИР гормонально-метаболических и гемодинамических нарушений функция эндотелия претерпевает сложные изменения, что в итоге приводит к преобладанию вазоконстрикции, раннему развитию атеросклеротических изменений и создает предпосылки для возникновения и быстрого прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Полученные нами данные свидетельствуют о сложном патогенезе эндотелиальной дисфункции при МС. Наряду с ИР ее развитию способствуют и адипоцитокины, и провоспалительное состояние. Однако окончательно не ясно, вызвана ли эндотелиальная дисфункция нарушением биологического действия инсулина при резистентности тканей к его действию или, наоборот, дисфункция эндотелия служит причиной развития ИР. Не исключено, что имеют место оба взаимосвязанных механизма. Для уточнения механизмов, лежащих в основе эндотелиальной дисфункции, и их патофизиологической роли при МС требуется дальнейшее глубокое изучение.

Литература

1. Карпов Р. С. Современные проблемы атеросклероза: взгляд клинициста // Бюллетень сибирской медицины 2003; 3: 13–29.
2. Шахнович Р. М., Басинкевич А. Б. Маркеры воспаления и ОКС // Кардиология СНГ 2005; 3: 58–65.
3. Шестакова М. В., Бутрова С. А., Сухарева О. Ю. Метаболический синдром как предвестник развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний // Тер. архив 2007; 10: 5–8
4. Aguilar-Bryan L., Clement IV J. P., Gonzales Z. Molecular biology of adenosine triphospatesensitive potassium channels // Endocr Rew 1999; 78(1): 227–45.
5. Bagry H. S., Raghavendram S., Carli F. Metabolic syndrome and insulin resistance // An-esthesiology 2008; 108(3): 506–23.
6. Bao W., Srinivasan S. R., Berenson G. S. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults: The Bogalusa Heart Study // Circulation 1996; 93(1): 54–9.
7. Beckman J. S., Koppenol W. H. Nitric oxide, superoxide, peroxynitrite: the good, the bad, and ugly // Am J Physiol 1996; 271: C1424–37.
8. Bennett C. N., Ross S. E., Longo K. A. et al. Regulation of Wnt signaling during adipo-genesis. // J Biol Chem 2002; 277: 30998–1004
9. Brian T. N., Jian-Mei L., Stephen B. et al. Inducible nitric oxide synthase has divergent effects on vascular and metabolic function in obesity // Diabetes 2005; 54: 1082–9.
10. Cersosimo E., DeFronzo R. A. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases // Diabetes Metab Res Rev 2006; 22(6): 423–36.
11. Chan J. C. N., Cheung J. C. K., Stehouwer C. D. A. et al. The central roles of obesity-associated dyslipidemia, endothelial activation and cytokines in the metabolic syndrome an analysis by structural equation modeling // Int J Obes Relat Metab Disord 2002; 26: 994–1008.
12. Choi J. W., Pai S. H., Kim S. K. et al. Increase in nitric oxide concentration correlate strongly with body fat in obese humans // Clin Chemistry 2001; 47(6): 1106–9.
13. Cole S. A., Mitchell B. D., Hsueh W.-C. et al. The Pro12Ala variant of peroxisome proliferator-activated receptor-G2 (PPARG2) is associated with measures of obesity in Mexican Americans // Int J Obes 2000; 24: 522–4.
14. Dallaire P., Marette A. Obesity-linked insulin resistance: is the nitric oxide the missing link? // Canad J Diabetes 2004; 28(1): 59–66.
15. Florez J. C., Jablonski K. A., Bayley N. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the diabetes prevention program // N Engl J Med 2006; 355(3): 241–50.
16. Grant S. F., Thorleifsson G., Reynisdottir I. et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes // Nat Genet 2006; 38: 320–3.
17. Hacket D., Davies G., Maseri A. Pre-existing coronary stenosis in patients with first myocardial infarction are not necessary severe // Europ. Heart J 1988; 9: 1317–23.
18. Irving R. J., Noon J. P., Watt G. C. M. et al. Activation of the endothelin system in in-sulin resistance // Q J Med 2001; 94: 312–26.
19. Lteif A., Vaishnava P., Baron A.D. Endothelin limits insulin action in obese/insulin-resistant humans // Diabetes 2007; 56: 728–34.
20. Lyssenko V., Lupi R., Piero Marchetti P. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. // J Clin Invest 2007; 117(8): 2155 63.
21. McCarthy J. J., Meyer J., Moliterno D. J. Evidence for substantial effect modification by gender in a large-scale genetic association study of the metabolic syndrome among coronary heart disease patients // Hum Genet 2003; 114: 87–98.
22. Nelson T. L., Fingerlin T. E., Moss L. et al. The PPARgamma Pro12Ala polymor-phism is not associated with body mass index or waist circumference among Hispanics from Colorado // Ann Nutr Metab 2007; 51(3): 252–7.
23. Nicklas B. J., van Rossum E. F. C., Berman D. M. Genetic variation in the peroxisome proliferator-activated receptor- 2 gene (Pro12Ala) affects etabolic responses to weight loss and subsequent weight regain // Diabetes 2001; 50: 2172–6.
24. Prunier C., Hocevar B. A., Howe P. H. Wnt signaling: physiology and pathology. // Growth Factors 2004; 22:141–150
25. Ranjith N., Pegoraro R. J., Naidoo D. P. et al. Genetic Variants Associated with Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Young Asian Indians with Myocardial Infarction. // Metabolic Syndrome and Related Disorders 2008; 6(3): 209–14.
26. Ritchie S. A., Ewart M.-N., Perry C. G. et al. The role of insulin and the adipocytokines in regulation of vascular endothelial function // Clinical Science 2004; 107: 519–32.
27. Rosen E. D., Spiegelman B. M. PPARgamma : a nuclear regulator of metabolism, dif-ferentiation, and cell growth. // J Biol Chem 2001; 276: 37731–4.
28. Schafer S. A., Tschritter O., Machicao F. Impaired glucagon-like peptide-1-induced insu-lin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms // Diabetologia 2007; 50: 2443–50.
29. Shimabukuro M., Ohneda M., Lee Y., Unger R. H. Role of nitric oxide in obesity-induced beta cell disease // J Clin Invest 1997; 100(2): 290–5.
30. Tan G. D., Neville M. J., Liverani E. et al. The in vivo effects of the Pro12Ala PPAR 2 polymorphism on adipose tissue NEFA metabolism: the first use of the Oxford Biobank // Diabetologia 2006; 49(1): 158–68.
31. Tushuizen M. E., Diamant M., Heine R. J. Postprandial dysmetabolism and cardiovascu-lar disease in type 2 diabetes // Postgrad Medical J 2005; 81: 1–6.
32. Walczak R., Tontonoz P. PPARadigms and PPARadoxes: expanding roles for PPAR in the control of lipid metabolism // J Lipid Res 2002; 43: 177–86.
33. Vaccaro O., Lapice E., Monticelli A. et al. Pro12Ala polymorphism of the PPARgamma 2 locus modulates the relationship between energy intake and body weight in type 2 dia-betic patients // Diabetes Care 2007; 30(5): 1156–61.
34. Yi F., Brubaker P. L., Jin T. TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3beta // J Biol Chem 2005; 280:1457–64
35. Zimmet P., Shaw J., Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syn-drome in the real world: a realistic view // Diabetic medicine 2003; 20(9): 693–702.