

Ziablitsev S. V., Pankiv V. I., Yuzvenko T. Y. Вплив поліморфізму rs1137101 гена рецептора лептина на розвиток цукрового діабету 2 типу та ожиріння у таких хворих = Influence of polymorphism rs1137101 of the leptin receptor gene on diabetes mellitus 2 types development. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(4):503-514. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.61750>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/3844>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015).

755 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2016;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium.

provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial

use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 05.04.2016. Revised 25.04.2016. Accepted: 28.04.2016.

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМА rs1137101 ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЛЕПТИНА НА РОЗВИТОК ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ТА ОЖИРІННЯ У ТАКИХ ХВОРИХ

С. В. Зяблицев, В. І. Паньків, Т. Ю. Юзвенко

**Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ**

Реферат

Метою даного дослідження було вивчення ролі поліморфізму rs1137101 гена LEPR у розвитку цукрового діабету 2 типу і його впливу на клініко-лабораторні показники, пов'язані з ожирінням у цих хворих. Досліджено 103 пацієнта з діагнозом ЦД2, які мали клінічно виражені ускладнення. Контрольну групи склали 100 практично здорових осіб у відповідному віці. Аналіз поліморфних ДНК-локусів здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі (TaqMan® SNP Genotyping Assay). Результати показали, що алельний поліморфізм rs1137101 (223Gln>Arg) був асоційований з розвитком цукрового діабету 2 типу: алель Gln підвищує, а алель Arg – знижує (OR=1,55; p=0,030) ризик його розвитку. Наявність алелі G у хворих з діабетом сприяє розвитку ожиріння та його проявів, а саме – більш високим значенням маси тіла та індексу маси тіла, а також більшому рівню у крові лептину, тригліцеридів та ліпопротеїдів низкої щільності на тлі зменшення вмісту ліпопротеїдів високої щільності. Ризик розвитку ожиріння у таких хворих підвищено у 2,8 разів.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, ген рецептору лептину, rs1137101

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА rs1137101 ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЛЕПТИНА НА РАЗВИТИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

С. В. Зяблицев, В. И. Панькив, Т. Ю. Юзвенко

**Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации
эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев**

Реферат

Целью данного исследования было изучение роли полиморфизма rs1137101 гена LEPR в развитии сахарного диабета 2 типа и его влияния на клинико-лабораторные показатели, связанные с ожирением у этих больных. Обследовано 103 пациента, которые имели клинически выраженные осложнения. Контрольную группу составили 100 практически здоровых человек соответствующего возраста. Анализ полиморфных ДНК-локусов осуществляли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (TaqMan® SNP Genotyping Assay). Результаты показали, что аллельный полиморфизм rs1137101 (223Gln>Arg) был ассоциирован с развитием сахарного диабета 2 типа: аллель Gln повышает, а аллель Arg – снижает (OR=1,55; p=0,030) риск его развития. Наличие аллели Gln у больных с диабетом способствует развитию ожирения и его проявлений, а именно – более высоким значениям массы тела и индекса массы тела, а также большему уровню в крови лептина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности на фоне уменьшения содержания липопротеидов высокой плотности. Риск развития ожирения у этих больных повышен в 2,8 раза.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ген рецептора лептина, rs1137101

INFLUENCE OF POLYMORPHISM rs1137101 OF THE LEPTIN RECEPTOR GENE ON DIABETES MELLITUS 2 TYPES DEVELOPMENT

S. V. Ziablitsev, V. I. Pankiv, T. Y. Yuzvenko

Ukrainian Scientific-Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of endocrine organs and tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kiev

Abstract

The aim of this research was a study of gene LEPR polymorphism rs1137101 role in diabetes mellitus 2 type development and his influences on the clinical and laboratory data, related to obesity for these patients. 103 patients are inspected, that had the clinically expressed complications. A control group was made by 100 practically healthy persons of corresponding age. The analysis of polymorphic DNA-loci was carried out by the method of polymerase chain reaction in real time (TaqMan® SNP Genotyping Assay). Results showed that allelic polymorphism of rs1137101 (223Gln>Arg) had been associated with diabetes mellitus 2 types development: allele Gln promotes, while allele Arg – reduces (OR=1,55; p=0,030) the risk of its development. Presence allele Gln for diabetic patients assists development of obesity and his displays, namely – to the higher values of weight, body mass index and also to the greater leptin, triglycerides and low-density lipoproteides blood levels on a background reduction of high-density lipoproteides maintenance. The obesity risk for these patients was increased in 2,8 times.

Keywords: diabetes mellitus 2 types, leptin receptor gene, rs1137101

Незважаючи на прийняття в більшості країн світу національних програм по боротьбі з цукровим діабетом, його поширеність і захворюваність продовжують збільшуватися, в основному за рахунок цукрового діабету 2 типу (ЦД2) [7]. Аналогічна тенденція характерна й для України, де на сьогодні нараховується понад 1,3 млн. хворих. Насправді, ці дані істотно занижені, оскільки понад 50% хворих ЦД2, з предіабетом і прихованим перебігом захворювання залишаються недіагностованими [2].

Встановлено, що основною ланкою патогенезу ЦД2 є хронічна гіперглікемія, яка

розвивається на тлі інсулінорезистентності і прогресуючого зниження функціональної активності β -клітин підшлункової залози [1, 4]. При цьому у більшості випадків ЦД2 поєднується з абдомінально-вісцеральним ожирінням [2, 7]. Показано, що ступінь ожиріння прямо впливає на швидкість розвитку, а відповідно, і тяжкість гіперглікемії та серцево-судинних ускладнень, які є однією з основних причин ранньої інвалідації і високої летальності хворих [7].

Ключова роль у регуляції процесів ліпогенезу і окислення жирних кислот, відводиться лептину, який, будучи інтегрованим у систему зворотного зв'язку за участю гіпоталамічних нейропептидів, бере участь в системі регуляції голоду і насичення. Встановлено, що при ЦД2 розвивається феномен лептинорезистентності, при якому гіперлептінемія, що прямо залежить від об'єму жирової тканини, супроводжується втратою фізіологічних властивостей гормону. Лептинорезистентність вносить істотний внесок у формування і прогресування ожиріння, ангіопатій та інсулінорезистентності [1, 4].

Описано декілька причин втрати чутливості до лептину. Серед них провідну роль відводять порушенням структури специфічних рецепторів LepRa-LepRf, які присутні в гіпоталамусі, периферичних органах і тканинах (жировій, печінці, скелетних м'язах, підшлунковій залозі, яєчниках, передміхуровій залозі, плаценті, нирках, легенях) і кодується одним геном – LEPR (хромосомна локалізація 1p31, екзон 24) [4, 9]. Білковий продукт цього гена – gp130 належить до сімейства рецепторів цитокінів, які стимулюють транскрипцію генів через активацію цитозольних білків STAT [9]. Для LEPR описана низка поліморфізмів, з яких найбільш вивченим є rs1137101. Суть цього SNP полягає в заміні аденіну (A) на гуанін (G) в 668 позиції гену (668A>G), що призводить до заміни глутаміну на аргінін в 223 позиції рецепторного білка (Gln223Arg) [6]. Результати досліджень, присвячених вивченню впливу поліморфізму rs1137101 гена LEPR на розвиток ЦД2 суперечливі, а в українській популяції і зовсім не визначені.

Метою дослідження було вивчення ролі поліморфізму rs1137101 гена LEPR в генезі ЦД2 і його впливу на клініко-лабораторні показники, що пов'язані з ожирінням у хворих на це захворювання.

Матеріал і методи досліджень

Досліджено 103 пацієнта з діагнозом ЦД2, які мали клінічно виражені ускладнення, асоційовані з основним захворюванням. Пацієнти були у віці від 33 до 79, у середньому 53 ± 8 років. Серед них чоловіків було 38 (37%), жінок – 65 (63%). Всі

пацієнти мали ускладнення у вигляді діабетичних полінейропатії (88%), мікроангіопатії (84%), офтальмопатії (40%), енцефалопатії (27%) та нефропатії (20%). Тривалість захворювання складала від 1 до 25 років. Наявність СД2 у близьких родичів відмічали 23% пацієнтів. У якості контрольної групи обстежені 100 практично здорових людей відповідної статі та віку. Аналіз поліморфних ДНК-локусів здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі з використанням тест-систем TaqMan® SNP Genotyping Assay (США) на ампліфікаторі Applied Biosystems 7500 RealTime PCR System (США). У крові визначали біохімічні показники ліпідного обміну спектрофотометричними методами, а саме – загальний холестерин (ммоль/л), тригліцериди (ммоль/л), ліпопротеїди високої (ЛПВЩ) та низкої (ЛПНЩ) щільності (ммоль/л); імуноферментним методом (DRG, США) визначали рівень у сироватці крові лептину (нг/мл); за антропометричними та лабораторними даними визначали масу тіла (кг), розраховували індекс маси тіла (ІМТ, кг/м²) та індекс інсулінорезистентності (НОМА-ІР). Вплив поліморфних маркерів на розвиток захворювання оцінювали із застосуванням таблиць спряженості і дисперсійного аналізу, ступінь асоціації із захворюванням – з використанням величини відношення шансів (OR). Розрахунки здійснювали в середовищі прикладних програм Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA).

Робота виконана в рамках НДР МОЗ України «Патогенез молекулярно-генетичних порушень жирового та вуглеводного обміну при цукровому діабеті 2 типу та оптимізація цукрознижувальної терапії», № держреєстрації 0116U003041.

Результати та їх обговорення

Частоти генотипів поліморфізму rs1137101 гена LEPR розподілилися в групі пацієнтів з ЦД2 і контрольній групі наступним чином (рис. 1): Gln223Gln – 0,262 і 0,150; Gln223Arg – 0,563 і 0,570; Arg223Arg – 0,175 і 0,280, відповідно. Аналіз розподілу частот генотипів виявив статистично значущий приріст (в 2,2 рази; $p_{(Fet)}=0,035$) частоти генотипу Gln/Gln в групі пацієнтів з ЦД2 порівняно з контролем. Частоти інших генотипів статистично значуще не розрізнялися.

Слід зазначити, що отримані нами дані відповідали закону розподілу Харді-Вайнберга для випадків ($\chi^2=1,874$; $p=0,409$) і контролів ($\chi^2=2,547$; $p=0,409$).

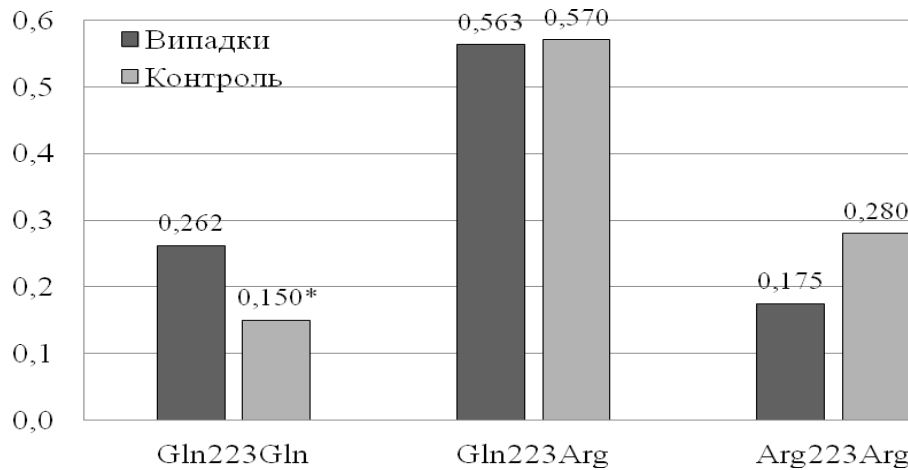


Рис.1. Частоти генотипів поліморфізму rs1137101 гена LEPR в групах пацієнтів з ЦД 2 типу (випадки) і у контролі

* – відмінності між групами по генотипу Gln223Gln статистично значущі (за одностороннім точним методом Фішера) $p=0,035$

Алельні частоти поліморфізму rs1137101 гена LEPR (рис. 2) у групі випадків та контролі розподілилися таким чином: 223Gln – 0,54 і 0,41; 223Arg – 0,46 і 0,59, відповідно. У групі випадків було виявлено статистично значуще збільшення частоти алелі 223Gln (у 1,3 рази) і зниження частоти алелі Arg (у 1,3 рази) з показником $p_{(Fet)}=0,018$.

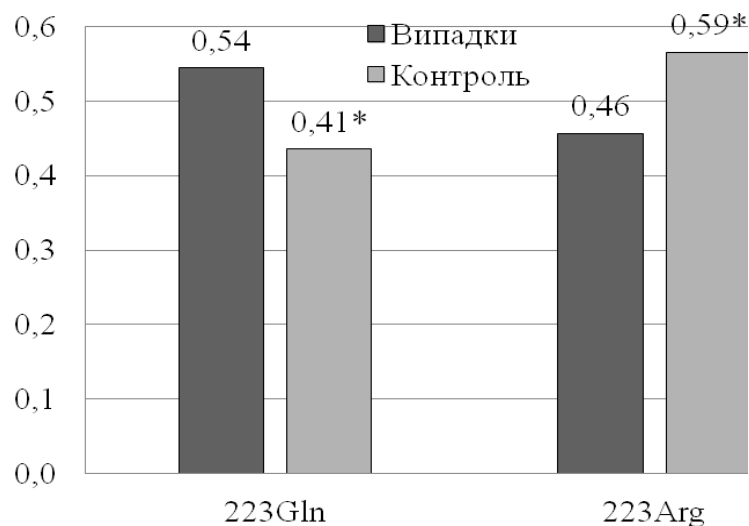


Рис. 2. Частоти алелей поліморфізму rs1137101 гена LEPR в групах пацієнтів з ЦД 2 типу (випадки) і у контролі.

* – групові відмінності між алелями статистично значущі (за одностороннім точним методом Фішера) $p=0,018$

Аналіз таблиці спряженості (3×3) не виявив статистично значущої асоціації генотипів поліморфізму rs1137101 гена LEPR (табл. 1) з розвитком ЦД2: ($\chi^2=5,568$; $p=0,064$) ($\chi^2=5,568$; $p=0,064$).

Таблиця 1. Вплив генотипів поліморфізму rs1137101 гена LEPR за критерієм χ^2 на розвиток ЦД2; відношення шансів (OR) при довірчому інтервалі 95% (CI=95%)

Генотипи	Випадки, n=103	Контроль, n=100	OR	CI – 95%	χ^2	p
Gln223Gln	27	15	2,013	0,997 - 4,066	5,568	0,064
Gln223Arg	58	57	0,972	0,558 - 1,694		
Arg223Arg	18	28	0,545	0,279 - 1,064		

У той же час, аналіз впливу алелей поліморфізму rs1137101 гена LEPR (табл. 2) на розвиток ЦД2 (таблиці 2×2) встановив статистично значущу асоціацію алелі Gln з наявністю захворювання ($\chi^2=4,797$; $p=0,030$).

Таблиця 2. Вплив алелей поліморфізму rs1137101 гена LEPR за критерієм χ^2 на розвиток ЦД2; відношення шансів (OR) при довірчому інтервалі 95% (CI = 95%)

Алелі	Випадки, n=206	Контроль, n=200	OR	CI – 95%	χ^2	p
223Gln	112	87	1,548	1,046 - 2,289	4,797	0,030
223Arg	94	113	0,646	0,437 - 0,956		

Встановлено, що у носіїв алелі Gln збільшувалася ступінь асоціації з ЦД2 у 1,55 рази (OR=1,548; CI=1,046 - 2,289), а присутність в генотипі алелі Arg – знижувала ступінь асоціації у 1,55 рази (OR=0,646; CI=0,437 - 0,956).

У групі хворих на ЦД 2 типу дисперсійний аналіз виявив вплив алелі 223Gln поліморфізму rs1137101 гена LEPR, у порівнянні з алеллю 223Arg, на більш високі значення маси тіла ($97,6\pm 1,4$ кг проти $92,2\pm 1,3$ кг; $F=7,85$; $p=0,006$), ІМТ ($34,5\pm 0,3$ кг/м² проти $32,5\pm 0,3$ кг/м²; $F=19,31$; $p<0,001$), вмісту у крові HbA1C ($9,5\pm 0,2$ % проти $8,8\pm 0,2$ %; $F=4,94$; $p=0,028$), рівня холестерину ($5,70\pm 0,14$ ммоль/л проти $5,13\pm 0,13$ ммоль/л; $F=8,44$; $p=0,004$), тригліцеридів ($5,34\pm 0,09$ ммоль/л проти $4,91\pm 0,08$ ммоль/л; $F=12,00$; $p=0,001$), ЛПНЩ ($4,35\pm 0,09$ ммоль/л проти

4,06±0,10 ммоль/л; F=4,43; p=0,037) та лептину (36,6±0,5 нг/мл проти 32,8±0,6 нг/мл; F=23,69; p<0,001), а також зменшення рівню у крові ЛПВЩ (1,68±0,04 ммоль/л проти 1,89±0,06 ммоль/л; F=8,74; p=0,004).

Перераховані зміни традиційно асоціюються з ожирінням у хворих на ЦД2 [3, 8] і представлені в таблиці 3 у міру зниження ступеня впливу на них алелей поліморфізму rs1137101 гена LEPR: гіперлептинемія > ІМТ > показники дисліпідемії (гіпертригліцеридемія, зниження ЛПВЩ та збільшення ЛПНЩ, гіперхолестеринемія). Тобто, найбільш визначальним серед інших чинників, була гіперлептинемія, що дозволяє вважати цей фактор патогенезу ожиріння при ЦД 2 типу найбільш пов'язаним із алельним поліморфізмом rs1137101 гена LEPR.

Таблиця 3. Показники (M±m), на які виявлено статистично значущий вплив алелей поліморфізму rs1137101 гена LEPR

Показники	Алелі		F	p
	Gln	Arg		
Маса тіла, кг	97,6±1,4	92,2±1,3	7,854	0,006
ІМТ, кг/м ²	34,5±0,3	32,5±0,3	19,305	<0,001
Холестерин, ммоль/л	5,70±0,14	5,13±0,13	8,444	0,004
Тригліцериди, ммоль/л	5,34±0,09	4,91±0,08	12,002	0,001
ЛПВЩ, ммоль/л	1,68±0,04	1,89±0,06	8,750	0,004
ЛПНЩ, ммоль/л	4,35±0,09	4,06±0,10	4,428	0,037
Лептин, нг/мл	36,6±0,5	32,8±0,6	23,686	<0,001

Примітки: F – коефіцієнт однофакторного дисперсійного аналізу;

p – статистична значущість відмінностей між групами

Численні дані [3, 5, 8] показують, що поліморфізм rs1137101 призводить до порушення структури і функції рецептора лептина і блокує його експресію з порушенням проведення гормонального сигналу. За нашими даними присутність в генотипі алелі Gln сприяє підвищенню маси тіла, ІМТ, рівню у крові лептину, тригліцеридів, ЛПНЩ на тлі зниження рівню у крові протективних ЛПВЩ.

Для оцінки впливу поліморфізму rs1137101 гена LEPR на розвиток ожиріння у пацієнтів з ЦД 2 типу окремо було проаналізовано розподіл генотипів та алелей (табл. 4) при наявності ожиріння (ІМТ > 30 кг/м²) та при нормальній або зайвій масі тіла

(ІМТ \leq 30 кг/м²).

Таблиця 4. Вплив генотипів та алелей поліморфізму rs1137101 (Gln223Arg) гена LEPR на розвиток ожиріння при ЦД 2 типу

Генотипи (n=103) Алелі (n=206)	ІМТ > 30 кг/м ² n / %	ІМТ \leq 30 кг/м ² n / %	OR	CI 95%	χ^2	p
Gln223Gln	25 / 28,4	2 / 13,3	2,579	0,542 - 12,264	10,501	0,005
Gln223Arg	52 / 59,1	6 / 40,0	2,167	0,709 - 6,621		
Arg223Arg	11 / 12,5	7 / 46,7	0,163	0,049 - 0,539		
223Gln	102 / 58,0	10 / 33,3	2,757	1,219 - 6,234	6,263	0,013
223Arg	74 / 42,0	20 / 66,7	0,363	0,16 - 0,82		

Була виявлена вірогідна залежність розподілення генотипів від наявності або відсутності ожиріння ($\chi^2=10,501$; p=0,005) за умов відповідності до розподілу Харді-Вайнберга (HWE) даних по групах, які було виділено за значенням ІМТ ($\chi^2=3,974$; p=0,143 для групи з ІМТ > 30 кг/м² та $\chi^2=0,150$; p=0,969 для групи з ІМТ \leq 30 кг/м²).

Як показала оцінка розподілу алелей поліморфізму rs1137101 гена LEPR між групами (див. табл. 5.5) була виявлена статистично значуща різниця: у групі з ІМТ > 30 кг/м² алель 223Gln зустрічалася у 58,0% пацієток, тоді як у групі з ІМТ \leq 30 кг/м² – у 33,3% пацієнтів. Алель 223Arg у групі з ожирінням зустрічалася значно рідше (у 42,0% проти 66,7% у групі без ожиріння). Ця різниця, також як і для генотипів, була статистично значущою ($\chi^2=6,263$; p=0,013).

Тобто було встановлено, що за наявності ожиріння у пацієнтів з ЦД 2 типу генотип Gln223Gln зустрічалася значно (у 2,13 рази) частіше, а мінорна гомозигота Arg223Arg – рідше (у 3,74 рази). Відповідно до цього, можна було стверджувати, що генотип поліморфізму rs1137101 гена LEPR є асоційованим із наявністю ожиріння при ЦД 2 типу. Ризик розвитку ожиріння у хворих-носіїв предкового гомозиготного генотипу Gln223Gln підвищений у 2,58 рази (OR=2,58; CI=0,542-12,264), у хворих-носіїв гетерозиготного генотипу Gln223Arg – у 2,17 рази (OR=2,17; CI=0,709-6,621). На відміну від цього ризик розвитку ожиріння у хворих-носіїв мутантного гомозиготного генотипу Arg223Arg був знижений у 6,13 рази (OR=0,163; CI=0,049-0,539). Отже, з

цього аналізу витікало, що наявність у генотипі алелі 223Gln за домінантною моделлю призведе до підвищення ризику розвитку ожиріння у хворих на ЦД 2 типу, тоді як алель 223Arg має протективну роль.

Ці положення підтвердили результати мультиплікативної моделі успадкування (див. табл. 5.5). Встановлено, що за наявності ожиріння у пацієнтів з ЦД 2 типу алель 223Gln зустрічалася значно (у 1,74 рази) частіше, а мінорна алель 223Arg – рідше (у 1,59 рази; $p=0,013$). Відповідно до цього, можна було доказово стверджувати, що алель 223Gln є асоційованою із наявністю ожиріння при ЦД 2 типу, а ризик розвитку ожиріння у таких хворих підвищений у 2,76 рази ($OR=2,76$; $CI=1,219-6,234$). Наявність алелі 223Arg зменшує ризик розвитку ожиріння у хворих на ЦД 2 типу у 2,75 рази ($OR=0,363$; $CI=0,16 - 0,82$).

Таким чином, поліморфізм rs1137101 (223Gln>Arg) гена LEPR є фактором ризику для ЦД2 і, одночасно, сприяє розвитку ожиріння у таких хворих. Отже, ЦД2 можна віднести до захворювань із спадковою схильністю, які розвиваються у пацієнтів з відповідним генотипом поліморфізму rs1137101 гена LEPR, згідно до мультиплікативної моделі успадкування при провокаційному впливі модифікованих факторів ризику.

Виводи

1. У пацієнтів з ЦД2 виявлена більша частота генотипу Gln/Gln у порівнянні з контрольною групою (у 2,2 рази; $p_{(Fet)}=0,035$).

2. Алель Gln виявлялася частіше, а алель Arg – рідше при ЦД2 (у 1,3 рази у порівнянні з контролем; $p_{(Fet)}=0,018$). У носіїв алелі Gln ризик розвитку ЦД2 збільшений у 1,55 рази, тоді як присутність алелі Arg – знижує ризик захворювання у 1,55 рази ($p=0,030$).

3. Наявність алелі Gln у хворих на ЦД2 сприяє прогресуванню ожиріння, більш вираженій гіперлептинемії, гіпер- та дисліпідемії (приріст рівня тригліцеридів, ЛПНЩ та зниження протективних ЛПВЩ). Ризик розвитку ожиріння у таких хворих підвищено у 2,8 разів.

Література

1. Инсулиновая резистентность и роль гормонов жировой ткани в развитии сахарного диабета / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин, Г.Г. Мамаева [и др.] // Пособие для врачей. – М. – 2005. – 88 с.

2. Маньковский Б.Н. Распространенность невыявленного сахарного диабета 2

типа и предиабета в Украине: результаты эпидемиологического исследования «ДИАПАЗОН» / Б.Н. Маньковский // *Диабет. Ожирение. Метаболический синдром.* – 2014. – Т.3, № 5. – С. 70-75.

3. Association of four insulin resistance genes with type 2 diabetes mellitus and hypertension in the Chinese Han population / Bo Jiang, Ya Liu, Yuxin Liu [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2014. Vol. 41(2). – P. 925-933.

4. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. / G. Fantuzzi // *J. Allergy and Clinical Immunology.* – 2006. – Vol.115, № 5. – P. 911-919.

5. Functional consequences of the human leptin receptor (LEPR) Q223R transversion / G. Stratigopoulos, Ch. A. LeDuc, N. Matsuoka [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2009. – Vol. 17 (1). – P. 126-135.

6. Genome-wide association study identifies polymorphisms in LEPR as determinants of plasma soluble leptin receptor levels / Q. Sun, M.C. Cornelis, P. Kraft [et al.] // *Human Molecular Genetics* – 2010. – Vol.19, №9 – P. 1846-1855.

7. Global status report on noncommunicable diseases 2014 / WHO. – Geneva: World Health Organization, 2014. – 298 p.

8. IGF2, LEPR, POMC, PPARG, and PPARGC1 gene variants are associated with obesity-related risk phenotypes in Brazilian children and adolescents // E.M. Queiroz, A.P.C. Cândido, I.M. Castro [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2015. – Vol. 48 (7). P. 595-602.

9. LEPR leptin receptor [Homo sapiens (human)] // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

References

1. Insulin resistance and the role of hormones of adipose tissue in the development of diabetes mellitus / II Grandfathers, MI Balabolkin, GG Mamaev [et al.] // *Manual for physicians.* - MA - 2005 - 88.

2. Mankovsky BN The prevalence of undiagnosed type 2 diabetes and pre-diabetes in Ukraine: results of epidemiological studies "RANGE" / BN Mankovsky // *Diabetes. Obesity. Metabolic syndrome.* - 2014. - Vol.3, number 5. - S. 70-75.

3. Association of four insulin resistance genes with type 2 diabetes mellitus and hypertension in the Chinese Han population / Bo Jiang, Ya Liu, Yuxin Liu [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2014. Vol. 41(2). – P. 925-933.

4. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. / G. Fantuzzi // *J. Allergy and Clinical Immunology.* – 2006. – Vol.115, № 5. – P. 911-919.

5. Functional consequences of the human leptin receptor (LEPR) Q223R transversion / G. Stratigopoulos, Ch. A. LeDuc, N. Matsuoka [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2009. – Vol. 17 (1). – P. 126-135.

6. Genome-wide association study identifies polymorphisms in LEPR as determinants of plasma soluble leptin receptor levels / Q. Sun, M.C. Cornelis, P. Kraft [et al.] // *Human Molecular Genetics* – 2010. – Vol.19, №9 – P. 1846-1855.

7. Global status report on noncommunicable diseases 2014 / WHO. – Geneva: World Health Organization, 2014. – 298 p.

8. IGF2, LEPR, POMC, PPARG, and PPARGC1 gene variants are associated with obesity-related risk phenotypes in Brazilian children and adolescents // E.M. Queiroz, A.P.C. Cândido, I.M. Castro [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2015. – Vol. 48 (7). P. 595-602.

9. LEPR leptin receptor [Homo sapiens (human)] // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>