

[https://doi.org/10.24026/1818-1384.4\(64\).2018.149993](https://doi.org/10.24026/1818-1384.4(64).2018.149993)

ЗВ'ЯЗОК Q223R ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА РЕЦЕПТОРІВ ДО ЛЕПТИНУ З РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ: ГЕНДЕРНІ АСПЕКТИ



**О.М. Сулаєва^{1,2}, Н.І. Белемець², С.В. Гончаров³,
В.Є. Досенко³, К.Ю. Маслій², О.С. Ларін²**

¹Патоморфологічна лабораторія «CSD Health Care»;

²Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України;

³Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця, м. Київ

ВСТУП

Діабет вважається мультифакторним захворюванням, в основі якого лежить комбінація генетичних факторів, стилю життя, дії факторів зовнішнього середовища та старіння. На сьогодні від діабету страждає близько 425 млн населення у світі, до 2045 року очікується зростання кількості хворих на діабет до 629 млн [5], причому у 90% випадків мова йдеться про цукровий діабет 2 типу (ЦД 2). В основі розвитку ЦД 2 лежить резистентність периферійних тканин до інсуліну та дизрегуляція ендокринної функції панкреатичних острівців, асоційована з порушенням вивільнення інсуліну з β -клітин панкреатичних острівців [11]. Вивчення молекулярних механізмів розвитку ЦД 2 продемонструвало роль генетичних факторів та наявність генетичної схильності до розвитку ЦД 2 [6, 8]. Ризик розвитку ЦД 2 може зростати до 70% за наявності діабету у батьків [9]. За останніми даними, отриманими більшою мірою у широкомасштабних дослідженнях геному (GWASs), виявлено більш ніж 400 варіантів генетичних ризиків щодо розвитку ЦД 2 в більш ніж 250 локусах [4, 10]. Комбінована дія генетичних факторів та середовища, включаючи дієту, стать та вік, відіграють ключову роль у прогресуванні ЦД 2 [2, 6].

Більшість пацієнтів з ЦД 2 (70-90%) мають зайву вагу або ожиріння [5]. Одним з потенційних механізмів який поєднує ожиріння, інсулінорезистентність та розвиток ЦД, є лептин [1, 13]. Лептин є добре відомим адипоцитарним цитокином з широким спектром біологічних ефектів, включаючи регуляцію

енергетичного обміну та апетиту, маси тіла та адипогенезу, ендокринної функції підшлункової залози та метаболічної активності гепатоцитів печінки, формування кісток та ангиогенезу, модуляції імунітету та розвитку пухлин [12]. Ефекти лептину на клітини-мішені реалізуються через рецептори до лептину (LEPR), які широко експресуються в організмі людини, і стимулюють транскрипцію генів через активацію цитозольних білків STAT та широкого спектру універсальних сигнальних каскадів [12]. Однією з стратегічних локацій експресії гена LEPR є бета-клітини підшлункової залози [11]. Стимуляція лептином не тільки модулює секрецію інсуліну, а й викликає гіперплазію бета-клітин та збільшення маси острівців [6]. Закономірно, що зміни експресії LEPR асоційовані з розвитком тривалої гіперглікемії та цукрового діабету 2 типу [9].

Одним з факторів, що може обумовлювати зміни сигналізування через LEPR, є алельний поліморфізм, серед яких найбільш відомим та патогенетично значущим є c.668A>G (rs1137101) в екзоні 6, відомий також як p.Gln223Arg, Arg223Gln, R223Q або Q223R поліморфізм [13]. У літературі є значна кількість фактів, що підтверджують зв'язок між Q223R поліморфізмом і розвитком ожиріння та ЦД 2 типу [13, 14]. Проте ці дані не враховують гендерні розбіжності щодо патогенезу ЦД 2 та статеві особливості регуляції метаболізму ліпідів та функціонування жирової тканини.

Метою даної роботи став аналіз гендерних аспектів взаємозв'язку між Q223R поліморфізмом LEPR та розвитком ЦД2 і ожиріння.

Сулаєва Оксана Миколаївна, д. мед. н., професор, завідувач морфологічного відділу патоморфологічної лабораторії CSD Health Care, провідний науковий співробітник відділу патології УНПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. E-mail: oksana.sulaieva@gmail.com; ORCID: orcid.org/0000-0001-7800-0121. Белемець Наталія Іванівна - біолог, зав. відділенням цитології. Гончаров Сергій Вікторович - науковий співробітник відділу загальної і молекулярної патофізіології. Досенко Віктор Євгенович - д.мед.н., професор, завідувач відділу загальної і молекулярної патофізіології. Маслій Катерина Юрївна – лікар ендокринолог поліклінічного відділення. Ларін О.С. – д.мед.н, професор, директор.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконане в рамках науково-дослідної роботи Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України «Патогенез молекулярно-генетичних порушень жирового та вуглеводного обміну за цукрового діабету 2 типу та оптимізація цукрознижувальної терапії» (№ Державної реєстрації 0116U003041). У дослідження було включено 244 пацієнта. 92 з них сформували групу порівняння (1 група), 152 страждали на цукровий діабет 2 типу (2 група). З дослідження були виключені пацієнти, які отримували

інсулінотерапію, пацієнти у віці молодше 35 років і старше 70 років, пацієнти, які страждали на ЦД 1 типу, та хворі зі злоякісними новоутвореннями. При аналізі взаємозв'язку розвитку ожиріння та ЦД 2 з генетичними факторами враховували такі параметри як вік, стать, індекс маси тіла (ІМТ), оцінювали їх взаємозв'язок з тривалістю захворювання і даними лабораторних досліджень. При аналізі лабораторних даних враховували рівень глюкози натще, концентрацію глікозильованого гемоглобіну, показники ліпідограми, сироватковий рівень С-пептиду.

У роботі проведена оцінка ролі Q223R

Таблиця 1

Характеристика обстежених пацієнтів

Показники	Група порівняння	Пацієнти з ЦД 2	P
Кількість пацієнтів	92	152	
Стать			P=0,812
Жінки	47	75	
Чоловіки	45	77	
Вік	46,16±1,02	56,29±0,57	P <0,0001
ІМТ	25,87±0,52	28,86±0,33	P <0,0001
ІМТ до 25	54 (58,7%)	35 (23,0%)	P <0,0001
ІМТ 25-29,9	20 (21,7%)	64 (42,1%)	
ІМТ 30 і більше	18 (19,6%)	53 (34,9%)	
Холестерол	5,56±0,28	5,27±0,14	P=0,163
ЛПВЩ	1,42±0,08	1,14±0,042	P <0,0001
ЛПНЩ	3,36±0,26	3,15±0,12	P=0,242
ТГ	1,15±0,09	2,01±0,11	P <0,0001
Глюкоза	4,59±0,09	9,95±0,23	P <0,0001
HbA _{1c}	5,47±0,23	9,14±0,21	P <0,0001

Примітка: ІМТ – індекс маси тіла, ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності; ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності, ТГ – тригліцериди, HbA_{1c} – глікозильований гемоглобін.

Частота генотипів у поліморфному сайті rs1137101 гена рецептору до лептину

Генотипи (rs1137101)	Групи пацієнтів		Усього
	1 група	2 група	
A;A	38 (42,2%)	37 (24,7%)	75 (31,2%)
A;G	35 (38,9%)	71 (47,3%)	106 (44,2%)
G;G	17 (18,9%)	42 (28,0%)	59 (24,6%)
Усього	90 (37,5%)	150 (62,5%)	240
Немає даних	2	2	4

поліморфізму гена рецептору до лептину у розвитку ожиріння та діабету. Для цього периферичну кров збирали в пробірки з етилендіамінтетраоцтовою кислотою (EDTA). Екстракцію геномної ДНК проводили з використанням QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, США) відповідно до інструкції виробника. Генотипування LEPR у поліморфному сайті було виконано з використанням комерційно доступних флюорогенних тестів для алельного дискримінаційного аналізу (TaqMan) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі. При цьому оцінювали: частоту генотипів досліджуваного поліморфізму в основній групі і групі порівняння, частоту алелів, їх асоціацію з наявністю ЦД 2, надлишкової маси тіла чи ожиріння [7]. Відмінності між основною групою і групою порівняння аналізували з використанням t-тесту і U-тесту Манна-Уїтні. При аналізі можливих асоціацій між генотипами і розвитком ожиріння та/чи ЦД 2 ризиками використовували χ^2 -тест. Для аналізу зв'язку між генотипами і розвитком ЦД 2 та/чи ожиріння, використовували логістичну регресію [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Популяція обстежених пацієнтів 1 та 2 груп включала еквівалентну кількість жінок та чоловіків, їх характеристики представлені у таблиці 1. При порівнянні груп було визначено статистично значущі міжгрупові розбіжності лабораторних показників, що характеризують метаболічний синдром (ліпопротеїни високої щільності – ЛПВЩ

і тригліцериди; $P < 0,0001$) та наявність ЦД 2 (концентрація глюкози й рівень глікозильованого гемоглобіну; $P < 0,0001$). Закономірно, що між групами було визначено суттєву різницю щодо частки хворих з надлишковою масою тіла та ожирінням. Тільки 23% пацієнтів з ЦД 2 мали нормальну масу тіла, у решти хворих ІМТ був вищий за 25. В межах групи порівняння частка пацієнтів з ІМТ до 25 становила 58,7%. Кількість хворих з зайвою вагою (ІМТ 25-29,9) в 1-й групі становила 21,7%, тоді як у 2 групі цей показник досягав 42,1% ($P < 0,0001$). Частота ожиріння серед хворих на ЦД 2 становила 34,9%, що майже вдвічі перевищувало частоту ожиріння в 1 групі ($P < 0,0001$). При цьому частота ожиріння серед жінок, хворих на ЦД 2, становила 44%, тоді як серед чоловіків даний показник становив 26% ($P = 0,0307$). Отже, у жінок визначено вищу частоту ожиріння у поєднанні з ЦД 2.

Аналіз пацієнтів за ІМТ з виділенням підгруп з нормальною масою (ІМТ < 25), $25 \leq$ ІМТ < 30 та ожирінням (ІМТ ≥ 30) дозволив визначити суттєві розбіжності за частотою різних генотипів rs1137101 відносно ІМТ ($P = 0,01$). Серед пацієнтів з генотипом AA у поліморфному сайті LEPR майже половину склали особи з нормальною масою, надлишкова маса та ожиріння були визначені у 22% та 29,3% обстежених хворих групи порівняння (табл. 2). На відміну від цього, серед пацієнтів з генотипом AG і GG відсоток осіб з нормальною масою становив лише 34,9% та 20,3% відповідно. Генотип GG був асоційований зі статистично вищим показником ІМТ ($P = 0,03$; таблиця 3) і визначався вдвічі частіше

Порівняльна оцінка ІМТ та лабораторних показників у хворих на ЦД 2 з різними генотипами у поліморфному сайті rs1137101 гена LEPR

Показники	Варіанти Q223R поліморфізму LEPR		
	A;A	A;G	G;G
ІМТ	27,2±0,58	27,5±0,44 P=0,670	28,69±0,57 P=0,03
Глюкоза	7,97±0,50	8,55±0,32 P=0,278	8,48±0,45 P=0,427
HbA _{1c}	8,53±0,53	8,75±0,27 P=0,698	8,68±0,35 P=0,743
Холестерол	5,18±0,19	5,32±0,17 P=0,342	5,65±0,32 P=0,09
ЛПВЩ	1,18±0,06	1,08±0,07 P=0,381	1,16±0,06 P=0,516
ЛПНЩ	2,89±0,16	3,21±0,14 P=0,07	3,53±0,29 P=0,022
ТГ	1,69±0,14	1,96±0,16 P=0,080	1,92±0,12 P=0,093

Примітка: ІМТ – індекс маси тіла, ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності; ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності, ТГ – тригліцериди, HbA_{1c} – глікозильований гемоглобін.

(35,3%) серед пацієнтів з ожирінням (у 35,3% хворих порівняно з 15,3% серед пацієнтів без ожиріння). При цьому визначено статистично значущу асоціацію між наявністю алелю G та надлишковою масою/ожирінням (відношення шансів [OR]=2,1852; 95% ДІ 1,24-3,84; P=0,0065). Отже Q223R поліморфізм LEPR тісно пов'язаний з наявністю надлишкової маси тіла та ожиріння.

Частотний аналіз Q223R поліморфізму LEPR (rs1137101) у пацієнтів групи порівняння виявив переважання гомозигот AA (42,2%), дещо меншою була частота гетерозигот AG (38,9%), тоді як генотип GG зустрічався значно рідше (у 18,9% пацієнтів 1 групи; табл. 2). На відміну від цього, серед хворих на ЦД 2 було визначено інший частотний розподіл генотипів з переважанням генотипу AG (47,3%), при зменшенні частки гомозигот AA (24,7%) та зростанні відсотку GG до 28,0% (P=0,0153). Серед носіїв алелю G було визначено зростання ризику розвитку ЦД 2 (OR 2,23; 95% ДІ 1,27-3,90; z=2,813; P=0,005). Отже наявність алелю G була асоційована з розвитком цукрового діабету.

При аналізі гендерних особливостей щодо ролі Q223R поліморфізму LEPR у розвитку ожиріння та ЦД 2 було визначено, що у жінок, хворих на ЦД 2, частота генотипу AA була значно меншою

порівняно з контрольною групою (41,3% проти 23,0% відповідно). І навпаки, частота GG була вищою при ЦД 2 (31,1% проти 17,4% у групі порівняння). При цьому виявлено асоціацію між наявністю алеля G у жінок та розвитком ЦД 2 (P=0,031). Частота алеля A була майже вдвічі вищою у 1-й групі порівняно з жінками, хворими на ЦД 2 (40,4% порівняно з 22,7% відповідно у 1 та 2 групах). Натомість наявність алелю G у поліморфному сайті rs1137101 виявлялася у 77,3% пацієток з ЦД 2. Закономірно, що за наявності алеля G (генотипи AG і GG) у жінок було відзначено зростання ризику надлишкової маси тіла (OR 2,86; 95% ДІ 1,08-7,56; P=0,034). На відміну від цього, у чоловіків не було виявлено статистично значущої асоціації генотипу AG з ризиком розвитку зайвої маси чи ожиріння (P=0,162). Зайва маса та ожиріння у чоловіків були спряжені більшою мірою з наявністю генотипу GG (P=0,02). Хоча при цьому наявність обох генотипів (AG і GG) у чоловіків була асоційована з ризиком розвитку ЦД 2 (OR=2,1280; 95% ДІ 0,9704-4,66; P=0,05)

Аналіз лабораторних даних (табл. 3) у пацієнтів з ЦД 2 відповідно до генотипу за поліморфним сайтом rs1137101 дозволив виявити статистично значущі розбіжності концентрації ліпопротеїдів низької щільності (P=0,03), що були максимальними

ВИСНОВКИ

у хворих жіночої статі з генотипом GG. Крім того, наявність алеля G була асоційована з підвищенням рівня С-пептиду, максимально виразного у хворих з генотипом GG ($P=0,006$), що може свідчити про роль даного однонуклеотидного поліморфізму в дисфункції бета-клітин панкреатичних острівців.

Отримані у роботі дані підтверджують визначену раніше роль Q223R поліморфізму LEPR у розвитку ожиріння та цукрового діабету 2 типу [13, 14]. Лептинові рецептори широко експресуються в організмі людини, і є провідними регуляторами контролю метаболізму. Так, експресія LEPR у нейронах гіпоталамусу визначає роль лептину в регуляції апетиту [13]. Крім того, рецептори лептину є на клітинах панкреатичних острівців, і визначають інгібіторний ефект лептину на секрецію інсуліну через утворення комплексу OBRb/Janus кінзаза 2 (JAK2) [14]. Крім того, фосфорилування JAK2 визначає модуляцію активності інсулінових рецепторів та мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK), що вказує на важливу роль лептинових рецепторів у регуляції чутливості клітин-мішеней до інсуліну, контролю метаболізму та енергетичного обміну [10]. По суті, отримані нами та раніше результати означають залучення Q223R поліморфізму LEPR до визначення схильності до розвитку метаболічних зрушень.

Проте з іншого боку, важливою патогенетичною ланкою розвитку ожиріння та ЦД 2 є патофізіологічні зміни у жировій тканині [1]. Остання ж, як відомо, має виразні статеві розбіжності, пов'язані як з регуляцією балансу енергії та метаболізму, так і з секреторною активністю білої жирової тканини [2, 12]. Не секрет, що розподіл жиру у межах вісцерального та підшкірного депо значно відрізняється у чоловіків та жінок [1, 2]. Крім того, описані виразні статеві відмінності щодо секреторної активності жирової тканини та спектру продукованих адипокінів [12]. Отримані в роботі результати, що демонструють гендер-асоційований характер зв'язку між Q223R поліморфізмом LEPR та розвитком ожиріння та ознаками дисфункції бета-клітин інсулярного апарату підшлункової залози, по суті, відкривають нові можливості щодо вивчення статеві-асоційованих аспектів регуляції сигналізування лептинових рецепторів та є основою для розробки індивідуалізованої програми прогнозування та профілактики розвитку ожиріння та цукрового діабету 2 типу.

Отримані в роботі результати дозволяють зробити наступні висновки:

1. Розвиток ЦД 2 в більшості випадків асоційований з надлишковою масою тіла чи ожирінням, при цьому серед жінок визначено вищу частоту ожиріння у поєднанні з ЦД 2 ($P=0,0307$).

2. Q223R поліморфізм LEPR асоційований зі зростанням ризику розвитку ЦД 2 незалежно від статі (OR 2,23; 95% ДІ 1,27-3,90; $z=2,813$; $P=0,005$).

3. Q223R поліморфізм LEPR тісно пов'язаний з набором надлишкової маси та розвитком ожиріння. При цьому у жінок наявність алеля G (гомозиготи GG та гетерозиготи AG) була спряжена зі зростанням ІМТ >25 ($P=0,034$), підвищенням рівнів ЛПНЩ та С-пептиду. На відміну від цього у чоловіків підвищення ІМТ >25 було визначено переважно у гомозигот GG ($P=0,02$).

4. Виявлені гендерні розбіжності асоціації Q223R поліморфізму LEPR та розвитку надлишкової маси стимулюють до подальшого вивчення статеві-асоційованих механізмів регуляції адипогенезу та метаболізму ліпідів.

ЛІТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sulaieva ON, Belemets NI. [Sex differences in regulation of adipose tissue]. *Clinical Endocrinology Endocrine Surgery*. 2017; (4):11-20. [Ukrainian].
2. Sulaieva ON, Belemets NI. [Gender differences in metabolic control and obesity]. *Svit Medytsyny ta Biolohii*. 2017; (3):185-189. [Russian].
3. Al-Goblan AS, Al-Alfi MA, Khan MZ. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014; 7:587-591. doi: 10.2147/DMSO.S67400.
4. Billings LK, Florez JC. The genetics of type 2 diabetes: What have we learned from GWAS? *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1212:59-77. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05838.x.
5. Cavan D, da Rocha Fernandes J, Makaroff L, Ogurtsova K, Webber S. *IDF Diabetes Atlas*. 7th ed. International Diabetes Federation; Brussels, Belgium: 2015:12-19.
6. Dedoussis GVZ, Kaliora AC. Genes, Diet and Type 2 Diabetes Mellitus: A Review. *Rev Diabet Stud*. 2007; 4(1):13-24.
7. Diez DM, Barr CD, Cetinskaya-Rundel M. *OpenIntro Statistics* (3d edition) 2015. https://www.openintro.org/stat/textbook.php?stat_book=os
8. Lawlor N, Khetan S, Ucar D, Stitzel ML. Genomics of islet (dys)function and type 2 diabetes. *Trends Genet*.

- 2017; 33:244-255. doi: 10.1016/j.tig.2017.01.010.
9. *Lyssenko V, Laakso M.* Genetic screening for the risk of type 2 diabetes: Worthless or valuable? *Diabetes Care.* 2013; 36:120-126. doi: 10.2337/dcS13-2009.
 10. *Mahajan A, Taliun D, Thurner M, et al.* Fine-mapping of an expanded set of type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *bioRxiv.* 2018:245506. doi: 10.1101/245506.
 11. *Prentki M, Nolan CJ.* Islet β cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 2006; 116:1802-1812. doi: 10.1172/JCI29103.
 12. *Sulaieva O, Cheresheva Y, Kartashkina N, et al.* Secretory function of white adipose tissue and adipokines: biological effects and clinical significance. *Georgian Med News.* 2018; (274):116-124.
 13. *Yang MM, Wang J, Fan JJ, et al.* Variations in the Obesity Gene "LEPR" Contribute to Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: Evidence from a Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 2016; 2016:5412084. doi: 10.1155/2016/5412084.
 14. *Yang Y, Niu T.* A meta-analysis of associations of LEPR Q223R and K109R polymorphisms with Type 2 diabetes risk. *PLoS One.* 2018 Jan 2; 13(1):e0189366. doi: 10.1371/journal.pone.0189366

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів при написанні статті

РЕЗЮМЕ

Зв'язок Q223R поліморфізму гена рецепторів до лептину з ризиком розвитку цукрового діабету: гендерні аспекти

О.М. Сулаєва, Н.І. Белемець, С.В. Гончаров, В.Є. Досенко, К.Ю. Маслій, О.С. Ларін.

У роботі проведена оцінка гендерних особливостей ролі Q223R поліморфізму гена рецептору до лептину у розвитку ожиріння та діабету. У дослідження було включено 244 пацієнта (152 з ЦД 2 і 92 групи порівняння) з еквівалентним гендерним розподілом. Розвиток ЦД 2 асоційований з надлишковою масою тіла чи ожирінням, при цьому серед жінок визначено вищу частоту ожиріння у поєднанні з ЦД 2 ($P=0,031$). Q223R поліморфізм LEPR

був асоційований зі зростанням ризику розвитку ЦД 2 незалежно від статі (OR 2,23; 95% ДІ 1,27-3,90; $P=0,005$). У жінок Q223R поліморфізм LEPR тісно пов'язаний з ризиком надлишкової маси та ожиріння: наявність алеля G (гомозиготи GG та гетерозиготи AG) була спряжена зі зростанням ІМТ >25 ($P=0,034$), підвищенням рівнів ЛПНЩ та С-пептиду. На відміну від цього у чоловіків підвищення ІМТ >25 було визначено переважно у гомозигот GG ($P=0,02$). Виявлені гендерні розбіжності асоціації Q223R поліморфізму LEPR та розвитку надлишкової маси стимулюють до подальшого вивчення стать-асоційованих механізмів регуляції адипогенезу та метаболізму ліпідів.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, ожиріння, рецептор до лептину, алельний поліморфізм

SUMMARY

Gender differences in the relation between Q223R polymorphism of leptin receptor gene and risk of type 2 diabetes mellitus

Sulaieva O, Belemets N, Goncharov S, Dosenko V, Masliy K, Larin O.

The gender differences in association between LEPR Q223R polymorphism and risk of type 2 diabetes (T2D) and obesity were studied. The study included 244 patients (152 diabetic and 92 non-diabetic) with equal representation of both genders. The association between T2D and obesity was more prominent in females ($P=0.031$). The Q223R polymorphism of LEPR was associated with an increased risk of T2D regardless of sex (OR 2.23; 95% CI 1.27-3.90; z statistic=2,81; $P=0.005$). Females demonstrated the close association between LEPR Q223R polymorphism and overweight/obesity: both GG and AG genotypes were associated with an increase in BMI >25 ($P=0.034$), as well as elevation of LDL and C-peptide levels. In contrast, in men, the increase in BMI >25 was determined predominantly in the homozygotes GG ($P=0.02$). The revealed gender differences of LEPR Q223R polymorphisms role in risk of overweight and obesity stimulate the further study of the sex-associated mechanisms of regulation of adipogenesis and lipid metabolism.

Key words: type 2 diabetes mellitus, obesity, leptin receptor, allele polymorphism.

Дата надходження до редакції 29.10.2018 р.