



DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-4

УДК 575.174.015.3:616.379-008.64-092

Связь полиморфизма rs12449964 гена фосфатидилэтаноламин-N-метилтрансферазы с развитием гипертриглицеридемии и ожирения у больных сахарным диабетом 2-го типа

Ю.Э. Азарова 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет», ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация
Автор для переписки: Ю.Э. Азарова (azzzzar@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: Фосфатидилэтаноламин-N-метилтрансфераза (PEMT) – это фермент липидного обмена, катализирующий серию трех последовательных реакций метилирования фосфатидилэтаноламина в фосфатидилхолин. Снижение активности данного процесса приводит к перераспределению субстратов-предшественников фосфолипидов и триглицеридов в пользу синтеза последних и увеличению риска развития ожирения, важнейшего фактора риска сахарного диабета 2 типа (СД2). **Цель исследования:** Изучить связь полиморфного варианта rs12449964 (C>T) в регуляторном участке гена *PEMT* с уровнем триглицеридов плазмы крови, а также риском развития ожирения и СД2 у жителей Центральной России. **Материалы и методы:** В исследование были включены 2060 неродственных индивидов славянского происхождения, из них 1024 пациентов с СД2 и 1036 условно здоровых добровольцев. Генотипирование полиморфизма rs12449964 гена *PEMT* было выполнено методом времяпролетной масс-спектрометрии на генетическом анализаторе MassArray Analyzer 4 (Agena Bioscience). Для статистического анализа полученных данных использовали программу SNPStats. **Результаты:** Линейный регрессионный анализ не выявил ассоциации rs12449964 гена *PEMT* с риском развития СД2 вне зависимости от индекса массы тела ($P > 0,05$). Однако, генотип T/T изучаемого SNP связан с повышенным риском развития ожирения у пациентов с СД2 (OR 1,66; 95%CI 1,11-2,46; $P = 0,011$ независимо от пола и возраста. Кроме того, носительство генотипа T/T было сопряжено с более высоким уровнем триацилглицеролов в плазме крови больных СД2, как при наличии ожирения, так и без него ($P < 0,05$). По данным GTEx Portal, аллель rs12449964-T ассоциирован со снижением экспрессии *PEMT* в различных тканях. **Заключение:** Впервые установлена ассоциация rs12449964 гена *PEMT* с гипертриглицеридемией и повышенным риском развития ожирения у больных СД2, что может быть обусловлено низ-

кой транскрипционной активностью гена фосфатидилэтаноламин-N-метилтрансферазы у носителей альтернативного аллеля изучаемого SNP.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; однонуклеотидный полиморфизм; *PEMT*; триглицериды; генетическая предрасположенность

Благодарности: Автор выражает благодарность своему учителю, научному руководителю профессору Алексею Валерьевичу Полоникову за критическое прочтение рукописи, а также младшему научному сотруднику НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии Елене Юрьевне Клёсовой за помощь в проведении лабораторной части работы.

Для цитирования: Азарова ЮЭ. Связь полиморфизма rs12449964 гена фосфатидилэтаноламин-N-метилтрансферазы с развитием гипертриглицеридемии и ожирения у больных сахарным диабетом 2-го типа. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(3):245-256. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-4

The relationship between polymorphism rs12449964 of the phosphatidylethanolamine-N-methyltransferase gene and hypertriglyceridemia and obesity in patients with type 2 diabetes

Iuliia E. Azarova 

Kursk State Medical University,
3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

Corresponding author: Iuliia E. Azarova (azzzzar@yandex.ru)

Abstract

Background: Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase (*PEMT*) is the enzyme of lipid metabolism that catalyzes the conversion of phosphatidylethanolamine to phosphatidylcholine in a series of three methylation reactions. Low activity of the enzyme can increase the availability of phosphatidic acid for triacylglycerol synthesis and thus favor obesity, one of the most important risk factors for type 2 diabetes (T2D). **The aim of the study:** To study the relationship of the rs12449964 (C>T) in the regulatory region of the *PEMT* (phosphatidylethanolamine-N-methyltransferase) gene with blood plasma triglycerides, as well as the risk of obesity and T2D in population of Central Russia. **Materials and methods:** The study included 2060 unrelated individuals of Slavic origin, including 1024 patients with T2D and 1036 healthy volunteers. Genotyping of *PEMT* gene polymorphism (C>T, rs12449964) was performed by laser desorption / ionization time-of-flight mass spectrometry using the MassArray Analyzer 4 platform (Agena Bioscience). SNPStats online program was used for statistical analysis of the obtained data. **Results:** Linear regression analysis did not reveal an association of rs12449964 of the *PEMT* gene with a risk of devel-

oping T2D regardless of body mass index ($P > 0.05$). However, the T/T genotype of the studied SNP is associated with an increased risk of obesity in patients with type 2 diabetes (OR 1.66; 95% CI 1.11-2.46; $P = 0.011$, adjusted for sex and age, recessive model). In addition, carriage of the T/T genotype was associated with a higher level of triacylglycerols in the blood plasma of patients with T2D, both in the presence of obesity and without it ($P < 0.05$). According to GTEx Portal, the rs12449964T allele is associated with decreased *PEMT* expression in various tissues. **Conclusion:** The study revealed for the first time the association of rs12449964 of the *PEMT* gene with hypertriglyceridemia and an increased risk of obesity in patients with T2D, which may be due to the low transcriptional activity of the phosphatidylethanolamine-N-methyltransferase gene in carriers of the alternative allele of the studied SNP.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; single nucleotide polymorphism; *PEMT*; triglycerides; genetic predisposition

Acknowledgments: The author expresses her gratitude to her teacher, scientific advisor Alexei Valerievich Polonikov, for critical reading of the manuscript, as well as to Elena Yurievna Klyosova, a junior researcher at the Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology, for her help in the laboratory part of the work.

For citation: Azarova IE. The relationship between polymorphism rs12449964 of the phosphatidylethanolamine-N-methyltransferase gene and hypertriglyceridemia and obesity in patients with type 2 diabetes. Research Results in Biomedicine. 2021;7(3):245-256. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-4

Введение. Сахарный диабет 2 типа (СД2) – это серьезное хроническое заболевание, характеризующееся гипергликемией и вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным дефектом секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее [1]. По оценке Международной диабетической Федерации (IDF), число больных диабетом в мире за последние 20 лет выросло в 3 раза и на конец 2019 года составляет 463 млн человек [2]. Схожими темпами растет и заболеваемость ожирением, важнейшим фактором риска развития СД2. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ожирением страдают более 500 млн человек, и еще 1,6 млрд лиц старше 15 лет имеют избыточную массу тела [3]. В Российской Федерации распространенность избыточной массы тела и ожирения составляет 46,5% среди мужчин и 51,7% среди женщин [4], тогда как общее число больных диабетом превышает 8 млн человек и продолжает неуклонно расти [2].

Связь между эпидемиологией ожирения и СД2 с 70-х гг XX века описывают термином «diabesity», подчеркивая таким образом, важное предикторное значение ожирения в развитии СД2. И ожирение, и СД2 являются многофакторными заболеваниями, генетическая основа которых интенсивно изучается. Кандидатные и полногеномные ассоциативные исследования установили сотни общих для этих двух нозологий однонуклеотидных вариантов в генах, ответственных за дисфункцию бета-клеток поджелудочной железы (*TCF7L2*, *KCNJ11*, *GCKR*, *SLC30A8*, *IGF2BP2*, *HNF1A*, *HNF1B*, *HNF4A*, *PDX1*) и инсулинорезистентность (*FTO*, *PPARA*, *PPARG*, *IRS1*, *IRS2*, *PTEN*, *UCP2*), однако, место абсолютного большинства обнаруженных локусов в патогенезе СД2 неизвестно [5]. Одним из таких вариантов является SNP rs12449964 в регуляторном участке гена фосфатидилэтанолламин-N-метилтрансферазы (*PEMT*), ассоциированный с повышенным риском развития СД2 [6], ишемической болезни сердца и инсульта [7]. Фермент катализирует трех-

кратное метилирование атома азота аминогруппы фосфатидилэтаноламина (кефалина) в фосфатидилхолин (лецитин). Этот путь синтеза фосфолипидов связан с синтезом триацилглицеролов (ТАГ), поскольку и нейтральные жиры, и фосфолипиды образуются из общего предшественника, - фосфатидной кислоты. В случае снижения скорости синтеза фосфолипидов из-за недостаточной активности PEMT или дефицита источника метильных групп, S-аденозилметионина, фосфатидная кислота используется для синтеза ТАГ. Следует особо подчеркнуть, что нарушения липидного обмена в виде гипертриглицеридемии являются характерной чертой инсулинорезистентности, присущей как ожирению, так и СД2 [8]. Однако, данные о связи гена *PEMT* с развитием ожирения, СД2 и гипертриглицеридемии в русской популяции на сегодняшний день отсутствуют.

Цель исследования. Изучение связи полиморфизма гена *PEMT* (rs12449964, C>T) с уровнем триглицеридов плазмы крови, а также риском развития ожирения и СД2 у жителей Центральной России.

Материалы и методы исследования. Протокол исследования был одобрен Региональным этическим комитетом при КГМУ. В исследование вошли 1024 больных СД2 (367 мужчин и 657 женщин) со средним возрастом $61,1 \pm 6,9$ лет, находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении Курской городской клинической больницы скорой медицинской помощи с ноября 2016 по октябрь 2019 года. Диагноз СД2 устанавливали на основе критериев ВОЗ [9-10]. Группу контроля составили 1036 условно здоровых добровольцев (396 мужчин и 640 женщин) со средним возрастом $60,8 \pm 5,7$ лет, доноров Областной станции переливания крови, как было описано нами ранее [11-12]. У всех участников исследования на основе письменного информированного согласия проводили забор 5 мл венозной крови натощак в вакуумные пробирки Vacuette с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Геномную ДНК выделяли методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфизма гена *PEMT*

(C>T, rs12449964) было с помощью лазерной десорбционно/ионизационной время-пролетной масс-спектрометрии на платформе MassArray Analyzer 4 (Agena Bioscience). Для проведения биохимических исследований 5 мл крови натощак забирала в вакуумные пробирки с гепарином лития. Концентрации глюкозы, гликированного гемоглобина, триглицеридов, общего холестерина и его подфракций определяли наборами фирмы «Диакон-ДС» на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Clima MC-15 (RAL).

Биоинформатический анализ проводили с применением инструментов STRING (<https://string-db.org>) для визуальной оценки белковых партнеров *PEMT*; GTEx Portal (<https://gtexportal.org>) для изучения тканеспецифичной экспрессии гена *PEMT*; mQTLDatabase (<http://www.mqtl.org>) для изучения влияния изучаемого SNP на статус метилирования гена. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью онлайн программы SNPStats (<https://www.snpstats.net/start.htm>). Тестировали пять генетических моделей: кодоминантную, доминантную, рецессивную, сверхдоминантную и log-аддитивную. Ассоциация считалась значимой при $P < 0,05$. Для проверки нормальности распределения биохимических показателей использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Переменные, имеющие нормальное распределение, были описаны с использованием среднего значения (Mean) и стандартного отклонения (St.Dv.) в виде $Mean \pm St.Dv.$ В качестве теста статистической значимости использовали тест Стьюдента. Показатели с ненормальным распределением описывали с использованием медианы (Median), первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей, в виде: Median [Q1; Q3]. В качестве теста статистической значимости в таких случаях применяли критерий Манна-Уитни. Обнаруженные отличия групп принимались за статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Клинико-лабораторные показатели участников исследования приведены в таблице 1.

Больные СД2 имели значимо более высокий уровень глюкозы натощак, гликированного гемоглобина, ТАГ, общего холестерина и липопротеинов низкой плотности по сравнению со здоровыми лицами

($P < 0,05$). Кроме того, 627 пациентов (61,2%) имели $ИМТ \geq 30$ кг/м², что классифицируется как ожирение. В группе контроля этот показатель составил 12,6% (131 человек).

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели участников исследования

Table 1

Clinical and laboratory parameters of the study participants

Больные СД2			Контроль		
Показатель	Значение параметра	n	Значение параметра	n	P
Возраст, ср, ± ст.от.	61,1±6,9	1024	60,8±5,7	1036	0,39
Мужчины, (%)	35,8	367	38,2	396	0,77
Стаж диабета, Ме [Q1; Q3]	9,0 [3,0; 15,0]	1024	-	1036	-
Индекс массы тела (кг/м ²), ср, ± ст.от.	31,9±6,7	1024	27,2±3,6	1036	0,001
Ожирение, %	61,2	627	12,6	131	<0,0001
HbA _{1c} , Ме[Q1;Q3], %	9,10 [7,90;11,00]	1024	4,50 [4,10;4,70]	1034	<0,001
Глюкоза натощак, Ме[Q1;Q3], ммоль/л	12,00 [9,49;14,9]	1024	4,90 [4,40;5,00]	1034	<0,001
Общий холестерин (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]	5,10 [4,27; 6,09]	972	3,06 [2,86; 3,12]	449	<0,0001
ЛПН (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]	3,03 [2,40; 4,05]	546	1,74 [1,60; 1,79]	446	<0,0001
ЛВП (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]	0,85 [0,74; 1,07]	546	1,47 [1,36; 1,62]	446	<0,0001
ТАГ (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]	2,20 [1,55; 3,00]	758	1,15 [0,98; 1,23]	438	<0,0001

Примечания: HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; ЛПН – липопротеины низкой плотности; ЛВП – липопротеины высокой плотности; ТАГ - триацилглицеролы; **жирным** выделены статистически значимый P
Note: HbA_{1c} – glycated hemoglobin; ЛПН – low density lipoproteins; ЛВП – high density lipoproteins; ТАГ - triacylglycerols; **bold** is statistical significant P values

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей rs12449964 гена PEXT у больных СД2 и здоровых лиц

Table 2

Genotype and allele frequencies for rs12449964 in the PEXT gene in T2D patients and controls

Генотип	Контроль, n (%)	Больные СД2, n (%)	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)*	P*
Общая выборка						
C/C	386 (37,3)	381 (37,2)	1,00	0,49	1,00	0,80
C/T	517 (49,9)	501 (48,9)				
T/T	133 (12,8)	142 (13,9)	1,09 (0,85-1,41)		0,96 (0,72-1,29)	
T	37,8	38,3	1,02 (0,90-1,16)	0,72	-	-
ИМТ < 30						
C/C	331 (36,6)	151 (39)	1,00	0,26	1,00	0,24
C/T	458 (50,6)	195 (50,4)				
T/T	116 (12,8)	41 (10,6)	0,81 (0,55-1,18)		0,80 (0,55-1,17)	
T	38,1	35,8	0,90 (0,76-1,08)	0,26	-	-
ИМТ ≥ 30						
C/C	55 (42)	226 (36)	1,00	0,38	1,00	0,38
C/T	59 (45)	301 (48)				
T/T	17 (13)	100 (15,9)	1,27 (0,73-2,21)		1,28 (0,73-2,26)	
T	35,5	40,0	1,21 (0,92-1,60)	0,18	-	-

Примечание: OR* (95% CI) – отношение шансов и доверительный интервал при поправке на пол, возраст и ИМТ; P* – уровень значимости при поправке на пол, возраст и ИМТ
Note: OR* (95% CI) – odds ratio and confidence interval when adjusted for gender, age and BMI; P* – significance level when adjusted for gender, age and BMI

Исследованный SNP находился в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга ($P > 0,05$). Частоты аллелей изучаемого SNP гена *PEMT* были сопоставимы с европейскими популяциями согласно данным проекта «1000 Genomes», депонированных в Ensembl (<https://www.ensembl.org>). В таблице 2 представлены данные по частотам аллелей и генотипов *PEMT* у здоровых лиц и больных СД2. Линейный регрессионный анализ не выявил ассоциации rs12449964 гена *PEMT* с риском развития СД2. Стратифициро-

ванный анализ по ИМТ также не обнаружил ассоциации изучаемого варианта с риском СД2 ни среди лиц с ожирением ($ИМТ \geq 30$ кг/м²), ни среди лиц без него ($ИМТ < 30$).

В таблице 3 представлены результаты анализа ассоциаций rs12449964 с риском развития ожирения у пациентов с СД2. Как оказалось, генотип rs12449964-T/T связан с повышенным риском развития ожирения у больных СД2 (OR 1,66; 95% CI 1,11-2,46; $P = 0,011$, рецессивная модель).

Таблица 3

Частоты аллелей и генотипов rs12449964 гена *PEMT* у больных СД2 с ожирением и без ожирения

Table 3

Genotype and allele frequencies for rs12449964 in the *PEMT* gene in T2D patients with and without obesity

Генотип	Больные СД2		OR (95% CI)*	P*
	ИМТ < 30, n (%)	ИМТ ≥ 30, n (%)		
T	35,7	39,9	1,20 (1,00-1,44)	0,055
C/C	154 (39,1)	227 (36,1)	1,00	0,041^{CD}
C/T	199 (50,5)	302 (48)	1,03 (0,78-1,35)	
T/T	41 (10,4)	100 (15,9)	1,65 (1,09-2,51)	
C/C	154 (39,1)	227 (36,1)	1,00	
C/T-T/T	240 (60,9)	402 (63,9)	1,14 (0,88-1,47)	0,34 ^D
C/C-C/T	353 (89,6)	529 (84,1)	1,00	0,012^R
T/T	41 (10,4)	100 (15,9)	1,63 (1,10-2,40)	
C/C-T/T	195 (49,5)	327 (52)	1,00	0,44 ^{OD}
C/T	199 (50,5)	302 (48)	0,90 (0,70-1,16)	0,05 ^{AD}
---	---	---	1,21 (1,00-1,46)	

Примечание: Модели: CD – кодоминантная; D – доминантная; R – рецессивная; OD – сверхдоминантная; AD – Log-аддитивная; OR* (95% CI) – отношение шансов и доверительный интервал при поправке на пол и возраст; P* – уровень значимости при поправке на пол и возраст

Note: Models: CD – codominant; D – dominant; R – recessive; OD – overdominant; AD – log-additive; OR* (95% CI) – odds ratio and confidence interval when adjusted for gender and age; P* – significance level when adjusted for gender and age.

Кроме того, при анализе взаимосвязей между генотипами *PEMT* и биохимическими показателями углеводного и липидного обмена больных СД2 было обнаружено, что носительство генотипа rs12449964-T/T сопряжено с более высоким уровнем триацилглицеролов в плазме крови, как при наличии ожирения, так и без него ($P < 0,05$, таблица 4).

С помощью ресурса KEGG Pathways стала возможной идентификация фермента

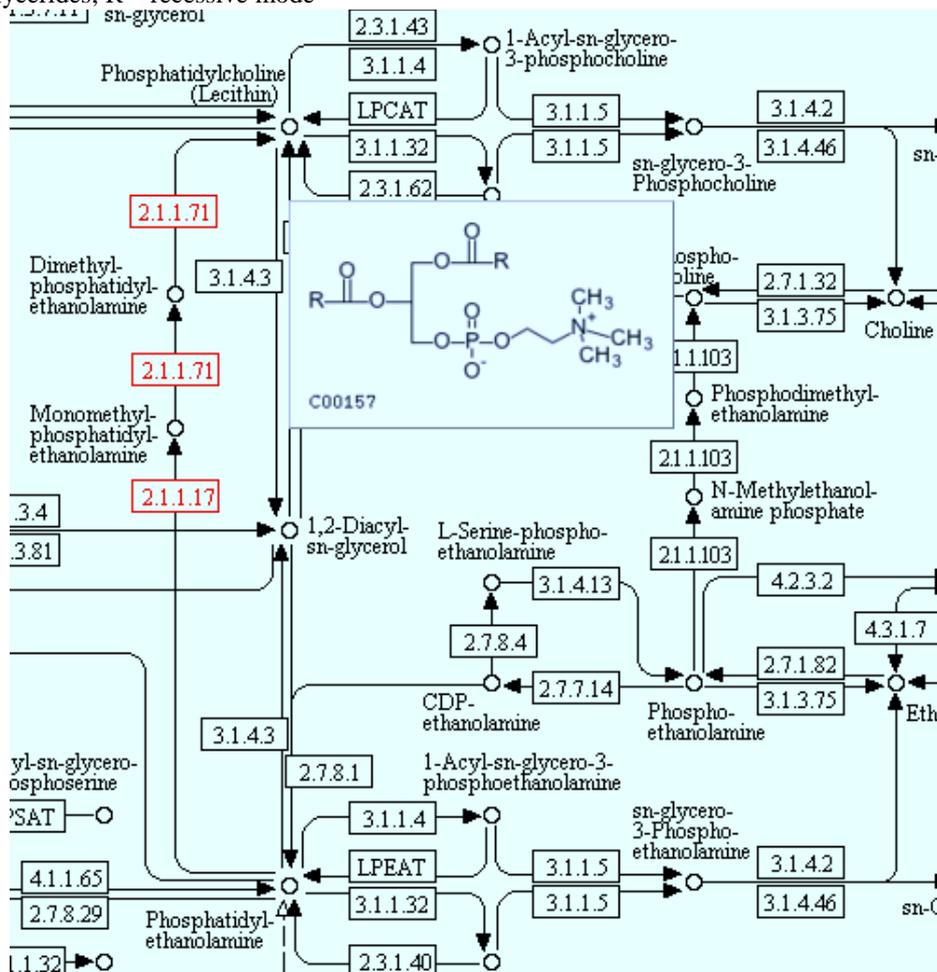
фосфатидилэтанолламин-N-метилтрансферазы (2.1.1.71) на метаболической карте липидного обмена (рис. 1). Фермент катализирует три реакции метилирования, последовательно превращая фосфатидилэтанолламин (кефалин) сначала в моно-, затем в ди-, и, наконец, в триметилфосфатидилэтанолламин (фосфатидилхолин, или лецитин).

Таблица 4
Ассоциации генотипов *PEMT* с уровнем триглицеридов плазмы крови больных СД2
Table 4
Associations of the *PEMT* genotypes with the triglyceride plasma levels of T2D patients

Генотип	n	Концентрация ТГ, ср.±ст.откл., ммоль/л	Отличие (95% CI)	P
Все пациенты с СД2				
C/C	269	2,46 (0,08)	0,00	0,0037 ^R
C/T	366	2,4 (0,07)		
T/T	113	2,88 (0,22)		
ИМТ<30				
C/C	104	2,22 (0,14)	0,00	0,037 ^R
C/T	135	2,18 (0,08)		
T/T	31	2,66 (0,23)		
ИМТ ≥30				
C/C	165	2,61 (0,11)	0,00	0,048 ^R
C/T	231	2,53 (0,09)		
T/T	82	2,96 (0,29)		

Примечание: ТГ – триглицериды; R – рецессивная модель.

Note: TG – triglycerides; R – recessive mode



Примечание: красным отмечены три реакции, катализируемые *PEMT* (данные KEGG pathways <https://www.genome.jp/kegg/pathway.html>)

Note: three reactions catalyzed by *PEMT* are marked in red (KEGG pathways data <https://www.genome.jp/kegg/pathway.html>)

Рис. 1. Метаболизм фосфолипидов
Fig. 1. Phospholipid metabolism

Функциональные партнеры PEMT (данные STRING) формируют интерактивную сеть из 10 белков, 4 из которых обеспечивают синтез лецитина (холинэтанолминфосфотрансфераза 1, CEPT1; холинфосфотрансфераза 1, CHPT1; лизофосфолипидацетилтрансфераза 5, LPCAT3 и холиндегидрогеназа, CHDH), 3 белка катализируют образование кефалина (фосфатидилсериндекарбоксилаза, PISD;

этанолминфосфотрансфераза 1, EPT1; лизофосфолипидацетилтрансфераза 2, MBOAT2), и еще 3 функциональных партнера PEMT вовлечены в синтез фосфатидилхолина (лизофосфолипидацетилтрансфераза 1, MBOAT1; фосфатидилсеринсинтаза 1, PTDSS1; фосфатидилсеринсинтаза 2, PTDSS2).

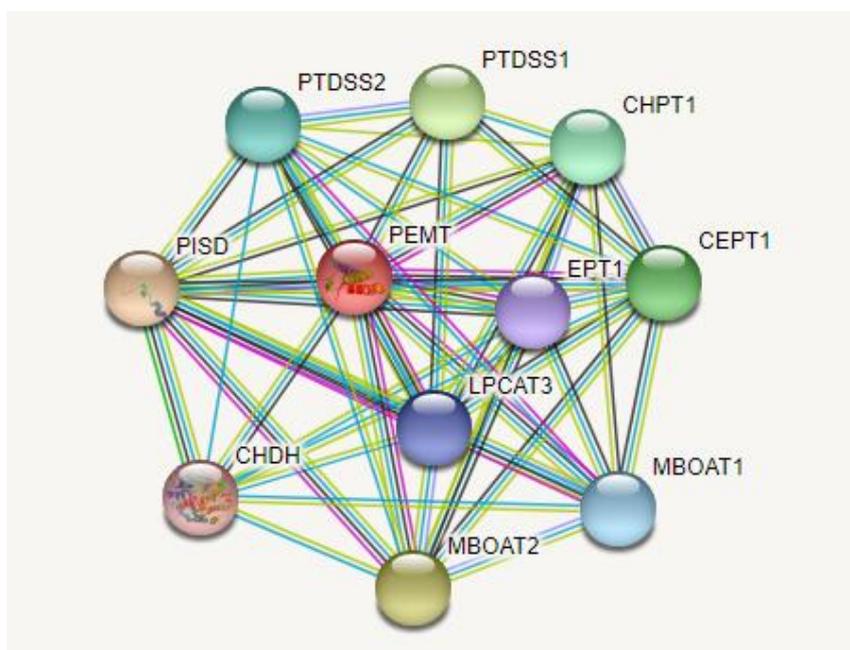


Рис. 2. Сеть белковых партнеров PEMT

Fig. 2. PEMT protein network

Настоящее исследование выявило взаимосвязь полиморфного локуса rs12449964 в регуляторном участке гена *PEMT* с повышенным риском развития ожирения у больных СД2, демонстрируя тем самым потенциальную вовлеченность гена фосфатидилэтанолмин-N-метилтрансферазы в патогенез заболевания. В литературе есть единичные исследования роли *PEMT* в формировании предрасположенности к ишемической болезни сердца, ишемическому инсульту [7], острому панкреатиту [13, 14] и обсессивно-компульсивному синдрому [15]. Также описаны ассоциации *loss-of-function* вариантов *PEMT* с уровнем ТАГ плазмы крови

(rs11656215) [16] и отношением объема талии к объему бедер: rs4646404 [17], rs9944423 [18]. Изучаемый SNP также оказался ассоциированным с риском СД2 в когорте UK Biobank, включающей 19860 больных СД2 и 432404 здоровых лиц [6]. Тем не менее, ассоциация rs12449964 с риском СД2 не была подтверждена в настоящей работе.

Согласно экспериментальным данным GTEx Portal, аллель rs12449964T ассоциирован со снижением экспрессии *PEMT* в печени, висцеральной и подкожной жировой ткани, наиболее активно синтезирующих ТАГ и ФЛ по сравнению с другими клетками (рис. 3).

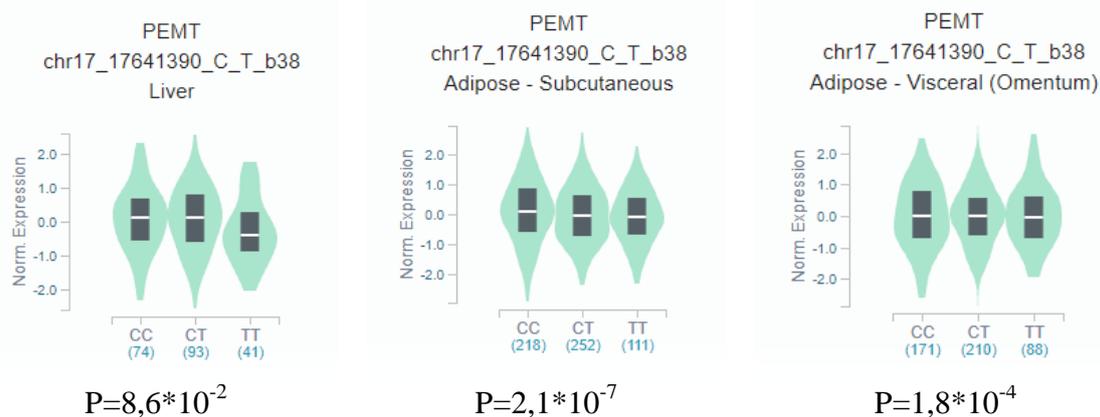


Рис. 3. Экспрессия *PEMT* в различных тканях
Fig. 3. Expression of *PEMT* in various tissues

Кроме того, оценка эффектов rs12449964 на статус метилирования генов (mQTL) показала, что альтернативный аллель Т связан с гиперметилированием *PEMT*, а значит, со снижением экспрессии этого гена в детском и взрослом возрасте. Уменьшение активности синтеза лецитина, самого распространенного фосфолипида, может приводить к перераспределению пула фосфатидной кислоты, – общего субстрата для синтеза фосфолипидов и ТАГ, в пользу образования последних, способствуя таким образом, накоплению в клетках нейтральных жиров, и увеличению массы тела. В данной работе впервые показана взаимосвязь между генотипом rs12449964-Т/Т и более высоким содержанием ТАГ в плазме крови больных СД2 всех весовых категорий. Следует отметить, что увеличение концентрации ТАГ, особенно в сочетании со снижением уровня липопротеинов высокой плотности, считается маркером инсулинорезистентности [8, 19]. Так, в десятилетнем проспективном исследовании А. Tirosh [20] было показано, что увеличение содержания ТАГ в плазме крови от низкого до высокого тертиля в течение 5 лет увеличивает риск развития СД2 в 12 раз независимо от индекса массы тела (ИМТ) участников исследования. Циркулирующие в крови ТАГ служат потенциальным источником свободных жирных кислот, ухудшающих

чувствительность периферических тканей к инсулину и замыкающих порочный круг между гипертриглицеридемией и инсулинорезистентностью, составляющей патогенетический фундамент СД2 [21, 22]. Повышение уровня ТАГ и свободных жирных кислот активирует апоптоз бета-клеток поджелудочной железы, снижая их функциональную массу, – эффект липотоксичности, который в сочетании с глюкозотоксичностью способствует поражению различных органов и систем, в первую очередь, глаз, почек, сосудов и нервов нижних конечностей [1].

Заключение. Таким образом, проведенное исследование обнаружило ассоциацию rs12449964 гена *PEMT* с гипертриглицеридемией и повышенным риском развития ожирения у больных СД2, что может быть обусловлено низкой транскрипционной активностью гена фосфатидилэтаноламин-N-метилтрансферазы у носителей альтернативного аллеля Т изучаемого однонуклеотидного полиморфизма. Полученные результаты также свидетельствуют о том, что сахарный диабет, diabetes mellitus, главным диагностическим критерием которого по-прежнему служит хроническая гипергликемия, серьезно поражает не только углеводный, но и липидный обмен, и может по праву называться diabetes mellipidus.

Информация о финансировании

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 20-15-00227).

Financial support

The study was supported by the Russian Science Foundation (№ 20-15-00227).

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решение. 2-е издание. М.:ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. Diabetes research and clinical practice. 2019;157:107843. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
3. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. Nature Reviews Endocrinology. 2019;15(5):288. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
4. Аметов АС, Пашкова ЕЮ, Рамазанова ЗД, и др. Ожирение как неинфекционная эпидемия XXI века. Современные представления о патогенезе, рисках и подходах к фармакотерапии. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019;8(2):57-66. DOI: <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-12007>
5. Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. Nucleic acids research. 2018;47(D1):D1005-D1012. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gky1120>
6. Vucroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. Nature. 2018;562(7726):203-209. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0579-z>
7. Dichgans M, Malik R, König IR, et al. Shared genetic susceptibility to ischemic stroke and coronary artery disease: a genome-wide analysis of common variants. Stroke. 2014;45(1):24-36. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002707>
8. Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. Science. 2007;316(5829):1331-1336. DOI: [10.1126/science.1142358](https://doi.org/10.1126/science.1142358)
9. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Org.; 1999.
10. World Health Organization. Global report on diabetes: executive summary (No. WHO/NMH/NVI/16.3). World Health Organization; 2016.
11. Azarova I, Bushueva O, Konoplya A, et al. Glutathione S-transferase genes and the risk of type 2 diabetes mellitus: Role of sexual dimorphism, gene-gene and gene-smoking interactions in disease susceptibility. Journal of Diabetes. 2018;10(5):398-407. DOI: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12623>
12. Азарова ЮЭ, Клёсова ЕЮ, Самгина ТА, и др. Роль полиморфных вариантов гена СУВА в патогенезе сахарного диабета 2 типа. Медицинская генетика. 2019;18(8):37-48. DOI: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.08.37-48>
13. Самгина ТА, Азарова ЮЭ, Канищев ЮВ, и др. Роль полиморфизма гена РЕМТ фосфатидилэтанолламин-N-метилтрансферазы rs12449964 в развитии острого панкреатита и его осложнений. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(5):21-25. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-21-25>
14. Самгина ТА, Азарова ЮЭ, Канищев ЮВ, и др. Роль полиморфизма гена фосфатидилэтанолламин-N-метилтрансферазы rs12449964 в развитии острого панкреатита. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2019;3:28-33. DOI: <https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-3/04>
15. Den Braber A, Zilhao NR, Fedko IO, et al. Obsessive-compulsive symptoms in a large population-based twin-family sample are predicted by clinically based polygenic scores and by genome-wide SNPs. Translational psychiatry. 2016;6(2):e731-e731. DOI: <https://doi.org/10.1038/tp.2015.223>

16. Klarin D, Damrauer SM, Cho K, et al. Genetics of blood lipids among ~ 300,000 multi-ethnic participants of the Million Veteran Program. *Nature genetics*. 2018;50(11):1514-1523. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0222-9>

17. Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature*. 2015;518(7538):187-96. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature14132>

18. Tachmazidou I, Süveges D, Min JL, et al. Whole-genome sequencing coupled to imputation discovers genetic signals for anthropometric traits. *The American Journal of Human Genetics*. 2017;100(6):865-884. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.04.014>

19. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *The American journal of cardiology*. 2005;96(3):399-404. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.03.085>

20. Tirosh A, Shai I, Bitzur R, et al. Changes in triglyceride levels over time and risk of type 2 diabetes in young men. *Diabetes care*. 2008;31(10):2032-2037. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc08-0825>

21. Patel PS, Sharp SJ, Jansen E, et al. Fatty acids measured in plasma and erythrocyte-membrane phospholipids and derived by food-frequency questionnaire and the risk of new-onset type 2 diabetes: a pilot study in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk cohort. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;92(5):1214-1222. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29182>

22. Hodge AM, English DR, O'Dea K, et al. Plasma phospholipid and dietary fatty acids as predictors of type 2 diabetes: interpreting the role of linoleic acid. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(1):189-197. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.1.189>

References

1. Ametov AS. Type 2 diabetes mellitus: problems and solution. The 2nd edition. M.: GEOTAR-media; 2013. Russian.

2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice*. 2019;157:107843. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>

3. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(5):288. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>

4. Ametov AS, Pashkova EYu, Ramazanova ZD, et al. [Obesity as a non-infectious epidemic of the XXI century. Modern ideas about the pathogenesis, risks and approaches to pharmacotherapy]. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2019;8(2):57-66. Russian. DOI: <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-12007>

5. Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic acids research*. 2018;47(D1):D1005-D1012. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gky1120>

6. Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature*. 2018;562(7726):203-209. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0579-z>

7. Dichgans M, Malik R, König IR, et al. Shared genetic susceptibility to ischemic stroke and coronary artery disease: a genome-wide analysis of common variants. *Stroke*. 2014;45(1):24-36. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002707>

8. Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science*. 2007;316(5829):1331-1336. DOI: [10.1126/science.1142358](https://doi.org/10.1126/science.1142358)

9. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Org.; 1999.

10. World Health Organization. Global report on diabetes: executive summary (No. WHO/NMH/NVI/16.3). World Health Organization; 2016.

11. Azarova I, Bushueva O, Konoplya A, et al. Glutathione S-transferase genes and the risk of type 2 diabetes mellitus: Role of sexual dimorphism, gene-gene and gene-smoking interactions in disease susceptibility. *Journal of Diabetes*. 2018;10(5):398-407. DOI: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12623>

12. Azarova YuE, Klyosova EYu, Samgina TA, et al. Role of CYBA gene polymorphisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Medical Genetics*. 2019;18(8):37-48. Russian. DOI:

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.08.37-48>

13. Samgina TA, Azarova YuE, Kanishchev YuV, et al. The Role of Phosphatidylethanolamine-N-methyltransferase (PEMT) Gene rs12449964 Polymorphism in the Development of Acute Pancreatitis and its Complications. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(5):21-25. Russian. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-21-25>

14. Samgina TA, Azarova YE, Kanishchev YV, et al. The role of polymorphism of the phosphatidylethanolamine-N-methyltransferase gene rs12449964 in the risk of acute pancreatitis. Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health". 2019;3:28-33. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-3/04>

15. Den Braber A, Zilhao NR, Fedko IO, et al. Obsessive-compulsive symptoms in a large population-based twin-family sample are predicted by clinically based polygenic scores and by genome-wide SNPs. Translational psychiatry. 2016;6(2):e731-e731. DOI: <https://doi.org/10.1038/tp.2015.223>

16. Klarin D, Damrauer SM, Cho K, et al. Genetics of blood lipids among ~ 300,000 multi-ethnic participants of the Million Veteran Program. Nature genetics. 2018;50(11):1514-1523. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0222-9>

17. Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. Nature. 2015;518(7538):187-96. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature14132>

18. Tachmazidou I, Süveges D, Min JL, et al. Whole-genome sequencing coupled to imputation discovers genetic signals for anthropometric traits. The American Journal of Human Genetics. 2017;100(6):865-884. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.04.014>

19. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? The American journal of cardiology. 2005;96(3):399-404. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.03.085>

20. Tirosh A, Shai I, Bitzur R, et al. Changes in triglyceride levels over time and risk

of type 2 diabetes in young men. Diabetes care. 2008;31(10):2032-2037. DOI:

<https://doi.org/10.2337/dc08-0825>

21. Patel PS, Sharp SJ, Jansen E, et al. Fatty acids measured in plasma and erythrocyte-membrane phospholipids and derived by food-frequency questionnaire and the risk of new-onset type 2 diabetes: a pilot study in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk cohort. The American journal of clinical nutrition. 2010;92(5):1214-1222. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29182>

22. Hodge AM, English DR, O'Dea K, et al. Plasma phospholipid and dietary fatty acids as predictors of type 2 diabetes: interpreting the role of linoleic acid. The American journal of clinical nutrition. 2007;86(1):189-197. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.1.189>

Статья поступила в редакцию 8 апреля 2021 г.

Поступила после доработки 23 мая 2021 г.

Принята к печати 31 мая 2021 г.

Received 8 April 2021

Revised 23 May 2021

Accepted 31 May 2021

Информация об авторе

Юлия Эдуардовна Азарова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологической химии, заведующая лабораторией биохимической генетики и метаболомики НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: azzzzar@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8098-8052>.

Information about the author

Iuliia E. Azarova, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Biological Chemistry, Head of the Laboratory of Biochemical Genetics and Metabolomics of Research Institute for Genetic and Molecular Epidemiology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: azzzzar@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8098-8052>.