

POLYMORPHISM PRO12ALA OF THE PPARG-2 GENE (rs1801282) IN CHILDREN WITH OBESITY

L.M.Garifulina¹  U.M.Rustamov² 

1. Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan.

2. Meros International Hospital, Samarkand, Uzbekistan.

Abstract.

Resume: This article presents data from a study of the Pro12Ala polymorphism of the PPARG-2 gene in obese children. The study results are recommended for widespread implementation in the practice of pediatric hospital physicians.

The aim of the work: to study the frequency of the Pro12Ala polymorphism of the PPARG 2 gene in children with different types of obesity.

Materials and methods: a comparative characteristic of the study of the frequency of carriage of the Pro 12 Ala polymorphism of the PPARG-2 gene in 211 children with obesity and 104 children with normal body weight was carried out. The method of molecular genetic examination was used.

Results: It was revealed that the Pro 12 Pro genotype of the Pro 12 Ala polymorphism of the PPARG-2 isoform gene of the peroxisome activator gene was directly associated with the formation of obesity in children and adolescents, namely abdominal obesity. The predisposing genotype in children with AO was Pro12 Pro, and in children with abdominal obesity without metabolic disorders, the frequency of the minor allele 12Ala was statistically higher compared to children with manifestations of MS, which allows us to classify this allele as protective for the development of metabolic disorders.

Key words: PPARG-2 gene polymorphism, abdominal obesity, uniform obesity, children.

Актуальность исследования. Патогенетические механизмы развития ожирения и соответственно метаболического синдрома, непосредственно связаны с патологией метаболизма, который регулируется генетически обусловленными процессами [1,2]. Примером может служить ген активатора пероксисом PPARG (Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma), который играет роль в регуляции жизненно важных функций метаболизма в организме человека. Обнаружена плеяда полиморфизмов гена PPARG, каждый из них ассоциирован с наличием избыточного веса и ожирения [3,4]. С позиций сегодняшнего дня, наиболее изученным полиморфным локусом изоформы PPARG-2 вышеуказанного гена является Pro12Ala (rs1801282). В литературе последних лет широко дискутируются данные о частоте генотипов и аллелей гена активатора пероксисом (PPARG) в различных этнических группах, они являются довольно противоречивыми друг другу [5,6].

Научные исследования по изучению распространённости данного гена в большинстве связаны с изучением связи со степенью ожирения, а также уровнем патологии углеводного обмена, тогда как отсутствуют работы по изучению вклада данного генного полиморфизма в развитие метаболического синдрома у детей.

В связи с чем перед нами была поставлена цель работы: изучить частоту полиморфизма Pro12Ala гена PPARG 2 у детей с различными типами ожирения.

Материал и методы: для проведения сравнительного анализа частоты гена PPARG-2 обследовано 211 детей с первичным экзогенно конституциональным ожирением, при этом дети были в возрасте от 7 до 18 лет ($12,29 \pm 0,28$ лет), а также обследовано 104 ребенка с нормальной массой тела аналогичного возрастного состава ($12,36 \pm 0,31$ лет).

Диагноз ожирения ставился на основании рекомендации ВОЗ, рассчитывалось стандартное отклонение – SD (standart deviation) индекса массы тела (ИМТ) с учетом пола и возраста детей [7].

Для осуществления с цели исследования нами были сформированы нижеследующие группы: I группа - 123 детей с абдоминальным ожирением, (висцеральное ожирение, осложненное ожирение) с объемом талии (ОТ) более 90 перцентиля для соответствующего возраста и пола (ИМТ $30,61 \pm 0,83$ кг/м²). II группу составили - 88 детей с равномерным типом ожирения (простое ожирение) с ОТ ниже 90 перцентиля соответственно возрасту и полу (ИМТ $25,96 \pm 0,45$).

Проведено антропометрическое обследование детей с определением ИМТ, ОТ, объемом бедер (ОБ), соотношением ОТ/ОБ.

Генотипирование по полиморфному локусу Исследование полиморфизма Pro12Ala гена PPARG2 (rs1801282) проводилось с помощью полимеразной цепной реакции методом аллельной дискриминации. Реакции обратной транскрипции и ПЦР проводились с использованием коммерческих наборов ООО НПФ «Литех» (Российская Федерация)

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере программой Statistica 10. Применялись методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с определением средней арифметической (М), среднего квадратичного отклонения (б), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %). Статистическая значимость полученных измерений определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (Р). При генетических исследований вычислялись частоты аллелей и частоты аллельных сочетаний и их соответствие равновесию Харди-Вайнберга по критерию χ^2 с расчетными, отвергая нулевую гипотезу при $P < 0,05$.

Результаты исследования. Результаты молекулярно-генетического исследования в общей выборке детей с экзогенно-конституциональным ожирением и детьми контрольной группы показали, что полиморфизм Pro12Ala гена PPARG2 не имел различия между группами детей с ожирением и контролем, при этом у детей с ожирением показатель частоты аллеля Pro12 и генотипа Pro12Pro был несколько больший (81,7% и 68,2%) по сравнению с детьми с нормальной массой тела (77% и 60,6%). Следует отметить, что разница частот между двумя группами статистически не различалась (между аллелями Pro12 $\chi^2=2,044$, $p=0,153$, $RR=0,8$ 95%CI=0,574-1,089, $OR=1,344$, 95%CI=0,895-2,018, и между генотипами Pro12Pro - $\chi^2=1,819$, $p=0,178$, $RR=1,1$ 95%CI=0,941-1,349, $OR=1,399$, 95%CI=0,858-2,280) (табл 1).

Таблица-1

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма гена Pro12Ala гена PPARG-2 в группах детей с ожирением и детей группы контроля

Генотипы	Дети с ожирением n=211		Группа контроля n=104		χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	abc	%	abc	%						
Pro12Pro	144	68,2	63	60,6	1,819	0,178	1,1	0,941; 1,349	1,399	0,858- 2,280
Pro12Ala	57	27,0	34	32,7	1,093	0,296	0,8	0,58; 1,177	0,762	0,458- 1,269
Ala12Ala	10	4,7	7	6,7	0,541	0,462	0,7	0,276; 1,797	0,689	0,255- 1,866
Аллели	n=422		n=208							
Pro12	345	81,7	160	77	2,044	0,153	0,8	0,574; 1,089	1,344	0,895- 2,018
12Ala	77	18,3	48	23						

При сравнительной характеристике общей выборки детей с ожирением с группой контроля выявлено, что наблюдаемое распределение частот генотипов не отличалось от теоретически ожидаемого по уравнению Харди-Вайнберга. т.е. равновесие Харди-Вайнберга соблюдалось, и указывало на отсутствие выраженных факторов динамики в популяции (табл 2).

Сравнительная характеристика распределения частот полиморфизм Pro12Ala гена PPARG2 между детьми с абдоминальной формой ожирения и равномерным распределением жировой массы показала, что у детей с абдоминальным типом ожирения отмечалось преобладание генотипа кодирующего пролин - Pro12Pro (74,0%) по сравнению с детьми с равномерным типом ожирения (60,2%), следует отметить, что разница частот между двумя группами стати-

стически различалась ($\chi^2=4,480$, $p=0,035$, $RR=1,2$ 95%CI=1,006-1,5, $OR=1,878$, 95%CI=1,044-3,337).

Таблица-2

Частота аллелей и генотипы полиморфизма гена Pro12Ala гена PPARG-2 у детей с АО и РО (по равновесию Харди – Вайнберга)

Основная					
Аллели	Частота аллелей				
Pro12	0,82				
12Ala	0,18				
Генотипы	Частота генотипов		χ²	p	df
	наблюдаемая (Ho)	ожидаемая (He)			
Pro12Pro	0,73	0,74	0,02	0,324	1
Pro12Ala	0,25	0,23	0,24		
Ala12Ala	0,02	0,03	0,71		
всего	1,00	1,00	0,97		
Группа контроля					
Аллели	Частота аллелей				
Pro12	0,77				
12Ala	0,23				
Генотипы	Частота генотипов		χ²	p	df
	наблюдаемая (Ho)	ожидаемая (He)			
Pro12Pro	0,59	0,60	0,03	0,465	1
Pro12Ala	0,36	0,33	0,19		
Ala12Ala	0,05	0,07	0,31		
всего	1,00	1,00	0,53		

Также в группе детей с абдоминальным ожирением преобладал аллель Pro12 - 85,4% по сравнению с 76,7% ($\chi^2=5,160$, $p=0,024$, $RR=0,6$ 95%CI=0,42-0,941, $OR=1,772$, 95%CI=1,078-2,913). Таким образом шанс носительства аллеля Pro12 у детей с абдоминальной формой ожирения был в 1,772 раза больше чем у детей с равномерным типом ожирения.

Частота гетерозиготного варианта составившего функциональную мутацию гена Pro12Ala преобладала у детей с равномерным ожирением (32,9% против 22,7% у детей с АО), также и минорный генотип Ala12Ala, наблюдался с большей частотой у детей с равномерным типом ожирения (6,8% против 3,2% у детей с АО), следует отметить, что разница частот не имела достоверных границ (табл 3).

Таблица-3

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма гена Pro12Ala гена PPARG-2 у детей с абдоминальным ожирением и равномерным ожирением

Генотипы	АО n=123		РО n=88		χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	abc	%	abc	%						
Pro12Pro	91	74,0	53	60,2	4,480	0,035	1,2	1,006; 1,5	1,878	1,044- 3,377
Pro12Ala	28	22,7	29	32,9	2,702	0,101	0,7	0,444; 1,074	0,600	0,325- 1,106
Ala12Ala	4	3,2	6	6,8	1,445	0,230	0,5	0,139; 1,64	0,459	0,126- 1,679
Аллели	n=246		n=176							
Pro12	210	85,4	135	76,7	5,160	0,024	0,6	0,42; 0,941	1,772	1,078- 2,913
12Ala	36	14,6	41	23,3						

Полученные данные были подтверждены вычислением частот по уравнению Харди-Вайнберга. В обеих группах фактически полученные частоты генотипов согласовывались с ожидаемыми частотами их распределения.

Полученные нами данные по группам детей с избыточной массой тела или нормаль-

ным весом соотносятся с результатами исследований, проведенных в Российской Федерации Ивлеевой К.Д. (2017) [8], работа которой посвящена сравнительной характеристике аналогичных показателей у детей, имеющих европеоидную и монголоидную расовую принадлежность. Исследования по изучению частоты продемонстрировали, что у детей европеоидной расы с нормальной массой тела генотип Ala 12 Ala составил 6,3%, гетерозиготный генотип Pro 12 Ala - 28,7% и гомозиготный - Pro12Pro - 64,8%, что приближалось к показателям нашей контрольной группы.

Показатели детей с абдоминальным ожирением приближались к частоте распределения генотипов детей с ожирением монголоидной расы (2,2% - Ala12Ala, 24,1% - Pro12Ala и Pro12Pro - 73,6%). В исследованиях Ковтун П.О. [48] получены несколько другие данные, где аллель Pro12Pro и Pro12Ala преобладали у детей группы контроля с нормальной массой тела (79% и 18%) по сравнению с детьми имевших сочетание ожирение и АГ (66% и 31% соответственно), следует отметить, что данным автором ассоциации полиморфизмов Pro12Ala (rs1801282) гена активатора пероксисом PPARG, с развитием ожирения и артериальной гипертензии в изучаемой автором когорте детей не были установлены.

Таким образом, у детей с абдоминальным типом ожирения преобладал генотип Pro 12 Pro и аллель Pro 12, что соответствует исследованиям проведенных у детей Китая, где наблюдалась ассоциация носительства данного генотипа с избыточной массой тела и ожирением [9].

Проведенное нами исследование по выявлению гендерной разницы в распределении частоты гена PPARG2, показало отсутствие каких-либо ассоциаций с каким-либо генотипом или аллелем. У мальчиков с АО наблюдалось преобладание частоты носительства генотипа Pro12Pro 77,9% по сравнению с девочками 69,1%, без статистической разницы между подгруппами ($X^2=1,237$, $p=0,266$, $RR=1,1$ 95%CI=0,908-1,402, $OR=1,581$, 95%CI=0,703-3,552).

Частота генотипов, имевших минорный аллель с проективным действием по нормальному обмену веществ и предотвращению развитию ожирения, гендерных различий не имела (Pro12Ala - 19,1% мальчики и 27,3% девочки; Ala12Ala - 3,0% мальчики и 3,6% девочек). Подобное распределение частот аллелей и генотипов наблюдалось и у детей с равномерным типом ожирением. Полученные данные согласуются с результатами научных исследований, свидетельствующих отсутствии зависимости распределения полиморфизма Pro12Ala гена PPARG2 с полом [10,11]. О наличии взаимосвязи полиморфизма гена PPARG2 с ИМТ существуют противоречивые данные, характеризующиеся наличием взаимосвязей с нарастанием массы тела и с их отсутствием [5,8].

Анализ результатов генотипирования полиморфизма гена PPARG 2 не установил статистически значимых различий в частоте носительства полиморфных аллелей и генотипов в зависимости от степени ожирения, как в группе с АО, так и в группе детей с РО

Выводы: Таким образом, в нашем исследовании генотип Pro 12 Pro полиморфизма Pro 12 Ala гена изоформы PPARG-2 гена активатора пероксисом был непосредственно ассоциирован с формированием у детей и подростков ожирения, а именно абдоминального ожирения.

Предрасполагающим генотипом у детей с АО являлся Pro12 Pro, а у детей с абдоминальным типом ожирения без метаболических нарушений частота минорного аллеля 12Ala была статистически выше по сравнению с детьми с проявлениями МС, что позволяет отнести данный аллель к протективным по развитию метаболических нарушений.

Проведение медико-генетических исследований у детей с АО играет важную роль в прогнозе развития метаболических нарушений, и раннем выявлении осложнений абдоминального ожирения, разработке персонифицированной профилактики и лечения.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

List of references

- [1] Valeeva F. V., Medvedeva M. S., Khasanova K. B., Turtseva T. S., Yilmaz T. S. Changes in body composition parameters depending on the rs1801282 polymorphism of the PPARG gene in patients with different treatment options for early carbohydrate metabolism disorders. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2021; 12(4);-P.27-33
- [2] Rodrigues A. P. S., Rosa L. P. S., Silveira E. A. P. P. P. P. Pro12Ala polymorphism influences body composition changes in severely obese patients consuming extra virgin olive oil: a randomized clinical trial. *Nutr Metab (Lond)*. 2018; 15:52. DOI: 10.1186/s12986-018-0289-4.
- [3] Altshuler D., Hirschhorn J.N., Klannemark M. et al. The common PPARGgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat. Genet*. 2020;26:76–80.
- [4] Matsuo T, Nakata Y, Katayama Y, Iemitsu M, Maeda S, et al. PPARG genotype accounts for part of individual variation in body weight reduction in response to calorie restriction. *Obesity (Silver Spring)*. 2019; 17(10):1924–31. DOI: 10.1038/ oby.2019.199.
- [5] Kovtun O.P., Ustyuzhanina M.A. Association of PPARG gene polymorphism carriage with early-onset obesity in children. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2018;15(1):42–47. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-1-42-47/>
- [6] Montagnana M, Fava C, Nilsson PM, et al. The Pro12Ala polymorphism of the PPARG gene is not associated with the metabolic syndrome in an urban population of middle-aged Swedish individuals. *Diabet Med*. 2018;25(8):902–908. doi: 10.1111/j.1464-5491.2018.02510
- [7] World Health Organization. WHO Child growth standards: Methods and development. Geneva: WHO; 2017
- [8] Ievleva K. D. Patterns of changes in energy metabolism and the mechanism of its genetic determination in adolescents of two ethnic groups with overweight. Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. Irkutsk, 2022
- [9] Fu M., Chen H., Li X. et al. Association of Pro12Ala variant in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene with type 2 diabetes mellitus. *Chinese J. Med. Gen*. 2022;19(3):234–238.
- [10] Eremenko T.V. Association of rs1801282 polymorphism with various components of metabolic syndrome. *Bulletin of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018; 10(3):60–64. doi: 10.17816/mechnikov201810360-64.
- [11] Telepneva R.S., Evseeva G.P., Nagovitsyna E.B., Suprun E.N., Khaletskaya N.I., Suprun S.V., Lebedko O.A. Evaluation of the involvement of the rs1801282 polymorphism of the PPARG2 gene in the pathogenesis of bronchial asthma with obesity in children. *Bulletin of Respiratory Physiology and Pathology*. 2022; 85:56–64. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-56-64