

АССОЦИАЦИЯ Т455С ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АПОЛИПОПРОТЕИНА С-3 С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ И АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Керимкулова А.С¹, Лунегова О.С², Бекташева Э.Э¹,
Неронова К.В¹, Миррахимов Э.М¹.

¹Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

²Национальный центр кардиологии и терапии им. М.М. Миррахимова

Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме: Изучена ассоциация Т455С полиморфизма гена аполипопротеина С-III (апоС3) с инсулинорезистентностью (ИР) и компонентами метаболического синдрома (МС) в кыргызской этнической группе.

Ключевые слова: Т455С полиморфизм; аполипопротеин С-III; инсулинорезистентность; абдоминальное ожирение.

АПОЛИПОПРОТЕИН С-3 ГЕНИНИН Т455С ПОЛИМОРФИЗМИ ИНСУЛИНТУРУКТУУЛУГУ ЖАНА АБДОМИНАЛДУУ СЕМИРҮҮ МЕНЕН АССОЦИАЦИЯСЫ

Керимкулова А.С¹, Лунегова О.С², Бекташева Э.Э¹,
Неронова К.В¹, Миррахимов Э.М¹.

¹И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы

²Академик Миррахимов М.М атындагы улуттук кардиология жана терапия борбору

Бишкек, Кыргыз Республикасы

Корутунду: кыргыз этникалык топтогу аполипопротеин С-III (апоС3) генинин Т455С полиморфизми инсулинурук-туулугу (ИТ) жана метаболикалык синдромдун (МС) компоненттерин ассоциациясын изилдөө.

Негизги сөздөр: Т455С полиморфизм; аполипопротеин С-III; инсулинорезистенттуулук; абдоминалдык семирүү.

AN ASSOCIATION OF T455C POLYMORPHISM OF APOLIPOPROTEIN C-3 GENE WITH INSULIN RESISTANCE AND ABDOMINAL OBESITY

Kerimkulova A.S², Lunegova O.S¹, Bektasheva E.E²,
Neronova K.V², Mirrakhimov E.M².

¹ I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy

² National Centre of cardiology and internal medicine named by M. Mirrakhimov

Bishkek, Kyrgyz Republic

Resume: to study an association between T455C apolipoprotein C-III (apo C3) gene polymorphism, insulin resistance (IR) and metabolic syndrome (MS) and its components in a Kyrgyz ethnic group.

Key words: T455C polymorphism; apolipoprotein C-III; insulin resistance; abdominal obesity.

Введение. К метаболическим факторам риска, наряду с абдоминальное ожирением (АО), артериальной гипертензией (АГ), нарушением углеводного обмена и дислипидемией относится и инсулинорезистентность (ИР) [1,2]. ИР играет важную роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции и атеросклеротического поражения сосудистой стенки, а также служит предиктором развития сахарного диабета (СД) 2 типа [3].

В развитии метаболических нарушений важную роль играют не только факторы окружающей среды, но и наследственные факторы. Так, согласно результатам исследований дефекты

генов, регулирующих жировой, углеводный и липидный обмен, в 10 - 50% случаев ответственны за развитие метаболического синдрома (МС) [4-6]. Одним из возможных генов-кандидатов является ген аполипопротеина С-III (апоС3).

АпоС3 служит структурным компонентом триглицерид (ТГ) - содержащих липопротеинов (ЛП) (хиломикроны (ХМ), ремнанты ХМ, липопротеины очень низкой (ЛПОНП) и промежуточной плотности) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [7]. АпоС3 регулирует метаболизм ЛП, богатых ТГ. Под воздействием этого апобелка угнетается активность

липопротеинлипазы, что ведет к уменьшению липолиза ТГ и затруднению обратного поглощения их печенью [8,9]. В исследованиях усиленная экспрессия гена апоС3 ассоциировалась с развитием гипертриглицеридемии [10,11]. Повышение концентрации апоС3 сопровождается такими клиническими состояниями, как ожирение, МС, СД 2 типа и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [12-15].

Концентрация апоС3 в кровотоке регулируется инсулином. В норме инсулин посредством IRE (insulin responsive element, - участок в промоторной зоне гена апоС3) подавляет транскрипцию белка и снижает его экспрессию на 40-50%. Мутация по T455C полиморфизму гена апоС3 приводит к нарушению функции IRE, снижает ингибирующее влияние инсулина на экспрессию гена, вследствие чего в кровотоке накапливаются апоС3 и ТГ-содержащие ЛП [16]. В некоторых исследованиях 455C аллель ассоциировалась с повышением в кровотоке концентрации апоС3, ТГ и увеличением риска развития коронарной болезни сердца [17,18]. В кыргызской этнической группе в настоящее время распространенность указанного полиморфизма гена апоС3 не изучена, что и предопределило тему нашего исследования.

Цель исследования. Изучить ассоциацию T455C полиморфизма гена апоС3 с ИР и компонентами МС в кыргызской этнической группе.

Материал и методы. В исследование было включено 259 человек в возрасте 35 - 70 лет, не состоящих друг с другом в кровном родстве. По наличию МС пациенты были распределены на 2 группы: с МС (108 мужчин, 54 женщин; n=162) и группа контроля (сопоставимые по полу и возрасту практически здоровые 75 мужчин и 22 женщины; n=97, не наблюдающиеся у кардиолога, без признаков МС, СД 2 типа и ССЗ).

В исследование не включались лица с тяжелыми ССЗ и соматическими заболеваниями: тяжелой сердечной недостаточностью, злокачественной артериальной гипертензией, мозговым инсультом, инфарктом миокарда; хроническими гепатитами, почечной, печеночной недостаточностью, системными заболеваниями соединительной ткани. Также исключались пациенты с хроническим алкоголизмом, дисфункцией щитовидной железы, онкологическими заболеваниями, беременные.

Всем пациентам было проведено клиническое исследование, включавшее сбор жалоб,

анамнеза, объективное обследование с измерением систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления и антропометрических параметров (вес, рост, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ)). Вычислялись индекс массы тела (ИМТ; формула: ИМТ= вес (кг)/рост (м)²), отношение ОТ/ОБ. Ожирение диагностировалось при ИМТ \geq 30 кг/м². АО диагностировалось при ОТ \geq 102 см у мужчин, \geq 88 см у женщин [2]. Диагноз МС выставлялся по модифицированным критериям АТР III (2005 г) [2].

Забор крови для определения биохимических показателей и генетического анализа проводился из локтевой вены натощак после 12 часового голода. Сахар крови, общий холестерин (ОХ), ТГ, холестерин ЛПВП (ЛПВП-ХС) сыворотки крови определялись по стандартной методике на автоанализаторе «Sinchron CX4-DELTA» («Beckman», США). Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-ХС) вычислялось по формуле Friedewald W [19]. У 140 пациентов был определен иммунореактивный инсулин сыворотки крови (в Hospital Saint-Vincent De Paul Laboratory Hormonologie Pediatrique et Maladies Metaboliques; г.Париж, Франция), для чего после забора крови сыворотка крови замораживалась в жидком азоте с последующей транспортировкой в указанную лабораторию. Индекс ИР НОМА высчитывался по формуле: НОМА= (инсулин сыв. крови (μIU/ml) x сахар плазмы (ммоль/л))/ 22,5. За ИР принималось состояние при индексе НОМА \geq 2,77.

ДНК выделялась из клеток крови с использованием набора для экстракции ДНК Nucleon BACC3 (“Amersham Pharmacia Biotech”, Швеция). Определение T455C полиморфизма гена апоС3 осуществлялось с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на амплификаторе «Hybaid» с использованием специфических праймеров (F-5'GGCTGTGAGAGCTCAGCCCT-3', R-5'TCACACTGGAATTTTCAGGCC-3') и последующей рестрикцией продуктов ПЦР ферментом Fok-1 (Promega, США). В результате рестрикции были получены следующие фрагменты: СС – 196 пн, ТС – 196+133+129 пн и ТТ – 133+129 пн. Сканирование рестрикционных фрагментов в 3% агаровом геле и анализ полученных результатов осуществляли на имидж-денситометре GelDoc-It (“UVP”, США).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы приложения STATISTICA 8.0 и пакета стандартных программ PRIZM 5. Сравнение переменных с нормальным распределением проводилось с помощью t

критерия Student (2 группы) и однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим post-hoc анализом Newman-Keuls (3 группы), данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Переменные с непараметрическим распределением

сравнивались при помощи ANOVA Kruskal-Wallis (3 группы), последующий post-hoc анализ и сравнение 2х групп осуществлялось при помощи критерия Mann – Whitney, данные представлены как медиана (25%; 75%). Соответствие распределения

Таблица 1.
Распределение генотипов и аллелей T455C полиморфизма гена апоС3 у обследованных пациентов

| | Контроль (n=97) | Группа с МС (n=162) | χ^2 | ОШ (95% ДИ)* |
|-----------------|-----------------|---------------------|----------------------------|------------------|
| Генотипы | | | | |
| ТТ генотип | 26 (26,8%) | 27 (16,7%) | $\chi^2 = 5,48$ p=0,06 | - |
| ТС генотип | 56 (57,7%) | 95 (58,6%) | | 1,03 (0,86-3,07) |
| СС генотип | 15 (15,5%) | 40 (24,7%) | | 2,57 (1,15-5,72) |
| Аллели | | | | |
| Т аллель | 108 (55,7%) | 149 (46,0%) | $\chi^2 = 4,55$ p=0,036 | - |
| С аллель | 86 (44,3%) | 175 (54,0%) | | 1,48 (1,03-2,11) |

по отношению к носителям ТТ генотипа и Т аллели

Таблица 2.
Факторы риска ССЗ в зависимости от T455C полиморфизма гена апоС3

| Показатель | Генотипы | | | P ANOVA |
|--|-----------------|-----------------|--------------------------------|---------|
| | ТТ (n-53) | ТС (n-151) | СС (n-55) | |
| Пол (мужской), % | 75,5 | 72,2 | 61,8 | нд |
| Возраст, лет | 50,0 \pm 7,8 | 50,6 \pm 8,6 | 51,2 \pm 7,5 | нд |
| ОН по ССЗ, % | 18,9 | 27,8 | 29,1 | нд |
| Курение, % | 26,4 | 23,2 | 21,8 | нд |
| МС, % | 50,9 | 62,9 | 72,7* | 0,06 |
| АГ, % | 50,9 | 55,6 | 47,2 | нд |
| САД, мм рт. ст. | 139 \pm 29 | 141 \pm 26 | 135 \pm 23 | нд |
| ДАД, мм рт. ст. | 87 \pm 14 | 89 \pm 14 | 87 \pm 12 | нд |
| СД 2 типа, % | 18,9 | 23,2 | 25,5 | нд |
| Сахар, ммоль/л | 6,03 \pm 2,5 | 6,4 \pm 2,5 | 6,8 \pm 3,2 | нд |
| ИР [§] , % | 23,1 | 36,3 | 61,8 ^{§s} | 0,005 |
| Инсулин ^{#&} , μ U/ml | 5,7 (3,3; 10,3) | 7,5 (4,6; 12,2) | 11,9 (7,0; 16,3) ^{§s} | 0,01 |
| НОМА ^{#&} | 1,5 (0,8; 2,6) | 2,1 (1,1; 3,6) | 3,1 (1,7; 4,8) ^{§s} | 0,014 |
| ИР+СД 2 типа, % | 30,2 | 38,4 | 54,6 ^{§s} | 0,028 |
| Ожирение, % | 34,0 | 31,8 | 38,2 | нд |
| ИМТ, кг/м ² | 27,2 \pm 4,8 | 27,9 \pm 4,5 | 27,7 \pm 4,2 | нд |
| АО, % | 37,7 | 38,8 | 57,4 ^{§s} | 0,04 |
| ОТ, см | 96,2 \pm 13,0 | 95,3 \pm 12,8 | 95,8 \pm 12,3 | нд |
| ОТ/ОБ | 0,94 \pm 0,09 | 0,96 \pm 0,14 | 0,95 \pm 0,11 | нд |
| ОХ, ммоль/л | 5,2 \pm 0,95 | 5,2 \pm 1,3 | 5,3 \pm 0,97 | нд |
| ЛПНП-ХС, ммоль/л | 3,2 \pm 0,8 | 3,2 \pm 1,1 | 3,4 \pm 0,8 | нд |
| ЛПВП-ХС, ммоль/л | 1,08 \pm 0,3 | 1,01 \pm 0,4 | 1,03 \pm 0,3 | нд |
| ТГ [#] , ммоль/л | 1,6 (0,9; 2,2) | 1,96 (1,3; 2,8) | 2,2 (1,3; 2,7) [*] | 0,08 |

Примечание: # - данные представлены как Медиана (25%;75%); & Инсулин определен у 140 человек; * p<0,05 по сравнению с ТТ генотипом; § - p<0,05 по сравнению с ТС генотипом; ОН –отягощенная наследственность

Взаимосвязь T455C полиморфизма гена апоС3 с ИР и компонентами МС

| | | ТТ генотип | ТС генотип | СС генотип | Т аллель | С аллель |
|----|--------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------|----------------------------|-----------------|
| ИР | 0 (n-84) | 20/23,8% | 51/60,7% | 13/15,5% | 91/54,2% | 77/45,8% |
| | 1 (n-56) | 6/10,7% | 29/51,8% | 21/37,5% | 41/36,6% | 71/63,4% |
| | χ^2 | χ^2 - 10,2, p -0,006 | | | χ^2 - 8,3, p - 0,004 | |
| | ОШ* (95%ДИ) | - | 1,9(0,70-5,2) | 5,39 (1,7-16,9) | - | 2,05 (1,25-3,3) |
| АО | 0 (n-146) | 33/22,6% | 90/61,6% | 23/15,8% | 156/53,4% | 136/46,6% |
| | 1 (n-108) | 20/18,5% | 57/52,8% | 31/28,7% | 97/44,9% | 119/55,1% |
| | χ^2 | χ^2 генотип - 6,24, p -0,044 | | | χ^2 - 3,6, p - 0,057; | |
| | ОШ* (95% ДИ) | - | 1,04 (0,55-2,0) | 2,21 (1,03-4,8) | - | 1,41 (0,99-2,0) |

* по отношению к носителям ТТ генотипа и Т аллели;

генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга и наличие взаимосвязи между качественными переменными оценивалось при анализе таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 , вычислением отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95% доверительного интервала (95% ДИ). Критерием статистической значимости считались значения $p < 0,05$.

Результаты. Анализ генотипов в обследованной выборке показал, что как в группе контроля, так и у пациентов с МС наиболее часто встречался гетерозиготный ТС генотип, частота гомозиготных ТТ и СС генотипов примерно была одинаковой (20,5% и 21,2% соответственно). Распространенность генотипов в обеих группах соответствовала равновесию Харди-Вайнберга. Частота мутантной 455С аллели составила 0,44 в группе контроля и 0,54 у лиц с МС ($p = 0,036$) (таблица 1). Различия по частоте генотипов между группами были близки к достоверным ($p = 0,06$), а вероятность МС у носителей СС генотипа оказалась в 2,57 раза выше по сравнению с ТТ гомозиготами ($p = 0,019$). Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл.2. Сравнимые группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту и таким факторам риска ССЗ, как курение и отягощенная наследственность.

Факторы риска ССЗ были проанализированы у носителей различных генотипов. При этом выявлено, что у лиц с СС генотипом по

сравнению с ТТ гомозиготами и ТС гетерозиготами, достоверно чаще обнаруживалась ИР с более высоким уровнем иммунореактивного инсулина сыворотки крови и индекса НОМА (табл. 2). Статистически значимая разница по частоте МС отмечалась только между СС и ТТ генотипами. По частоте СД 2 типа и уровню гликемии сравниваемые группы не различались, однако, комбинированный показатель, объединяющий лиц с нарушением углеводного обмена (ИР+СД 2 типа), был значительно выше у носителей СС генотипа. Из других кардиометаболических факторов риска статистически значимые различия между генотипами были выявлены для АО.

Ассоциация T455C генотипа апоС3 с ИР, АО также была показана при анализе таблиц сопряженности. Так, при наличии гомозиготного СС генотипа по сравнению с ТТ носителями вероятность появления ИР возрастала в 5,4 раз ($p = 0,003$), АО - в 2,2 раза ($p = 0,04$) (табл.3).

Обсуждение. Результаты исследований показывают, что распространенность 455С аллели в различных популяциях вариабельна. Так в европейских исследованиях частота мутантной аллели составила 0,28-0,37 (17, 20-22). Большая распространенность мутантной аллели обнаружена среди жителей Южной Америки (0,41-0,47) и в азиатских популяциях (0,47 в Китае и 0,54 - в Южной Азии) (23-25). Наибольшая частота 455С аллели была отмечена в Южной Индии - 0,8 (26). В

обследованной нами этнически однородной выборке был определен T455C полиморфизм гена apoC3. Выявлена высокая частота мутантной C455 аллели (0,44-0,54) и превалирование гетерозиготного T455C генотипа (0,58) в группе этнических кыргызов, что примерно соответствует данным в других азиатских популяциях.

Ген apo C3 локализован в 11q23 хромосоме в одном кластере с apo A-IV и apo A-I. 455 сайт располагается в промоторном участке гена apoC3, отвечающем за взаимодействие с инсулином [16]. Активность гена apoC3 регулируется чувствительностью к инсулину [27], поскольку в норме инсулин подавляет экспрессию гена apoC3 через воздействие на IRE. При развитии ИР супрессивное влияние инсулина на экспрессию гена apoC3 снижается, что приводит к повышению концентрации данного апобелка в кровотоке. В исследовании с применением изотопов, было показано, что концентрация apoC3 в кровотоке у лиц с ИР и ожирением повышается в основном за счет увеличения содержания ЛПОНП [28].

Другим возможным механизмом, объясняющим взаимосвязь ИР с изучаемым полиморфизмом является регуляция транскрипции гена apoC3 под воздействием peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) [29]. В частности, индукция PPAR α снижает транскрипцию гена apoC3 [30,31]. Известно, что ИР приводит к снижению активности PPARs, что также уменьшает супрессивное воздействие на ген apoC3 и приводит к увеличению его концентрации в кровотоке.

В нашем исследовании концентрация apoC3 в кровотоке не определялась, в тоже время в других клинических исследованиях обнаружена положительная взаимосвязь между носительством 455C аллели концентрацией apoC3 в сыворотке крови [17,32]. Известно, что apoC3 является одним из основных белковых компонентов ТГ-содержащих липопротеинов [7,11,33]. Ингибирующее влияние apoC3 на липопротеинлипазу приводит к уменьшению липолиза ТГ-содержащих частиц и снижению обратного захвата ТГ печенью. Кроме того, apoC3 может увеличивать синтез и секрецию apo-B и ЛПОНП в гепатоцитах [34]. Таким образом происходит физиологическая регуляция распределения ТГ и свободных жирных кислот, обеспечивающая доставку энергетического материала к периферическим тканям.

В тоже время, избыток apoC3 приводит к нарушению очищения ТГ из кровотока. Помимо

угнетения поглощения ТГ-содержащих ЛП в печени, повышение уровня apoC3 способствует задержке катаболизма и матурации apo-B содержащих частиц [35]. Так, в больших концентрациях apoC3 подавляет активность не только липопротеинлипазы, но и печеночной липазы [36], а также может изменять конформационную структуру apo-B и apo-E, снижая связывание ЛП с соответствующими рецепторами [37]. Более того, замедление катаболизма ТГ-содержащих ЛП приводит к нарушению процесса переноса ТГ на ЛПВП-частицы, что формирует нестабильные, богатые ТГ ЛПВП частиц, ускоряет их распад и ассоциируется со снижением apo A-I и ЛПВП-ХС в кровотоке [38,39].

Таким образом избыток apoC3 сопровождается увеличением в крови концентрации ТГ и атерогенных ЛП, их аккумуляции в жировой ткани, что способствует ожирению и запуску механизмов развития ИР. Гипертриглицеридемия приводит к увеличению энергетического потока к гепатоцитам, снижению чувствительности последних к инсулину, и таким образом, к развитию системной гиперинсулинемии. Нарушение ауторегуляции периферических инсулиновых рецепторов приводит к развитию системной ИР. С другой стороны избыточное содержание ТГ и свободных жирных кислот в воротной вене усиливает стимуляцию β -клеток поджелудочной железы, приводя к нарушению секреции инсулина и усугублению ИР [41,42].

Таким образом, в обследованной группе этнических кыргызов наиболее часто встречался гетерозиготный ТС генотип, частота гомозиготных ТГ и СС генотипов была примерно одинаковой. Носительство мутантного гомозиготного СС генотипа ассоциируется с наличием ИР и АО.

Литература:

1. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute scientific statement. Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 1-6
2. Mamedov MN, Oganov RG. *Is it necessary to detect insulin resistance for diagnosis of metabolic syndrome in clinical practice? Kardiologiya*. 2005;45(4):92-97.
3. Muniyappa R., Sowers JR. *Role of insulin resistance in endothelial dysfunction. Rev Endocr Metab Disord* 2013; 14(1): 5-12
4. Bosy-Westphal A, Onur S., Geisler C. et al. *Common familial influences of metabolic syndrome traits with central obesity and insulin resistance: the Kiel obesity prevention study. Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 784-790
5. Henneman P, Aulchenko YS, Frants RR et al. *Prevalence and heritability of the metabolic syndrome and its individual*

- components in a Dutch isolate: The Erasmus Rucphen Family study. *J Med Genet* 2008; 45: 572-577.
6. Bellia A, Giardina E, Lauro D et al. "The Linosa Study": epidemiological and heritability data of the metabolic syndrome in a Caucasian genetic isolate. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 455-461
 7. Mauger, J. F., Couture, P., Bergeron, N. and Lamarche, B. Apolipoprotein C-III isoforms: kinetics and relative implication in lipid metabolism. *J Lipid Res.* 2006; 47: 1212-1218
 8. Wang CS, McConathy WJ, Kloer HU, Alaupovic P. Modulation of lipoprotein lipase activity by apolipoproteins. Effect of apolipoprotein C-III. *J Clin Invest* 1985; 75: 384-90.
 9. Havel RJ, Fielding CJ, Olivecrona T et al. Cofactor activity of protein components of human very low density lipoproteins in the hydrolysis of triglycerides by lipoproteins lipase from different sources. *Biochemistry* 1973; 12:1828-33.
 10. Takahashi T, Hirano T, Okada K, Adachi M. Apolipoprotein CIII deficiency prevents the development of hypertriglyceridemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Metabolism* 2003; 52: 1354-9.
 11. Chan DC, Watts GF, Nguyen MN et al. Apolipoproteins C-III and A-V as predictors of very-low-density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein B-100 kinetics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 590-6.
 12. Chan DC, Watts GF, Redgrave TG et al. Apolipoprotein B-100 kinetics in visceral obesity: associations with plasma apolipoprotein C-III concentration. *Metabolism* 2002; 51: 1041-6.
 13. Mekki N, Christofilis MA, Charbonnier M et al. Influence of obesity and body fat distribution on postprandial lipemia and triglyceride-rich lipoproteins in adult women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 184-91
 14. Dane-Stewart CA, Watts GF, Barrett PH et al. Chylomicron remnant metabolism studied with a new breath test in postmenopausal women with and without type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 415-20.
 15. Ooi EMM, Barrett PHR, Chan DC et al. Apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor. *Clinical Science* 2008; 114: 611-624.
 16. Li WW, Dammerman MM, Smith JD et al. Common genetic variation in the promoter of the human apo CIII gene abolishes regulation by insulin and may contribute to hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1995; 96: 2601-5.
 17. Tilly P, Sass C, Vincent-Viry M et al. Biological and genetic determinants of serum apoC-III concentration: reference limits from the Stanislas Cohort. *J Lipid Res* 2003; 44: 430-6.
 18. Olivieri O, Bassi A, Stranieri C et al. Apolipoprotein CIII, metabolic syndrome and risk of coronary artery disease. *J Lipid Res* 2003; 44: 2374-81.
 19. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
 20. Dallinga-Thie G.M, Groenendijk M., Blom R.N. Genetic heterogeneity in the apolipoprotein C-III promoter and effects of insulin. *J Lipid Res.* 2001.42: 1450-1456.
 21. Olivieri O., Martinelli N., Sandri M. Apolipoprotein C-III, n-3 Polyunsaturated Fatty Acids, and "Insulin-Resistant" T_{455C} APOC3 Gene Polymorphism in Heart Disease Patients: Example of Gene-Diet Interaction. *Clinical Chemistry* 2005; 51:2 360-367.
 22. Waterworth D.M., Talmuda P.J., Luanb J. Variants in the APOC3 promoter insulin responsive element modulate insulin secretion and lipids in middle-aged men. *Biochimica et Biophysica Acta* 2003; 1637: 200-206
 23. Fiegenbaum M., Michelsen de Andrade F, Hutz M.H. Association between plasma lipid parameters and APOC3 genotypes in Brazilian subjects: Effect of gender, smoking and APOE genotypes. *Clinica Chimica Acta* 2007; 380:175-181
 24. de França E, Alves J.G.B., Hutz M.H. APOA1/C3/A4 gene cluster variability and lipid levels in Brazilian children E. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38(4): 535-541
 25. Pollex R.L, Ban M. R, Young M.K. Association between the -455T>C promoter polymorphism of the APOC3 gene and the metabolic syndrome in a multi-ethnic sample. *BMC Medical Genetics* 2007, 8: 80
 26. Guettier J.V., Georgopoulos A., Tsai M.Y. Polymorphisms in the Fatty Acid-Binding Protein 2 and Apolipoprotein C-III Genes Are Associated with the Metabolic Syndrome and Dyslipidemia in a South Indian Population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1705-1711.
 27. Chen M, Breslow JL, Li W, Leff T. Transcriptional regulation of the apoC-III gene by insulin in diabetic mice: correlation with changes in plasma triglyceride levels. *J Lipid Res* 1994; 35: 1918-24.
 28. Chan DC, Barrett PH, Watts GF. Lipoprotein transport in the metabolic syndrome: methodological aspects of stable isotope kinetic studies. *Clin Sci* 2004; 107: 221-32.
 29. Kliewer SA, Xu HE, Lambert MH, Willson TM. Peroxisome proliferator-activated receptors: from genes to physiology. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56: 239-63.
 30. Hertz R, Bishara-Shieban J, Bar-Tana J. Mode of action of peroxisome proliferators as hypolipidemic drugs. Suppression of apolipoprotein C-III. *J Biol Chem* 1995; 270: 13470-5.
 31. Staels B, Vu-Dac N, Kosykh V et al. Fibrates downregulate apolipoprotein C-III expression independent of induction of peroxisomal acyl coenzyme A oxidase. A potential mechanism for the hypolipidemic action of fibrates. *J Clin Invest* 1995; 95: 705-12.
 32. Miller M, Rhyne J, Chen H et al. APOC3 promoter polymorphisms C-482T and T-455C are associated with the metabolic syndrome. *Arch Med Res.* 2007; 38(4): 444-51.
 33. Fredenrich A, Giroux LM, Tremblay M et al. Plasma lipoprotein distribution of apoC-III in normolipidemic and hypertriglyceridemic subjects: comparison of the apoCIII to apoE ratio in different lipoprotein fractions. *J Lipid Res* 1997; 38: 1421-32.
 34. Sundaram M, Links P, Khalil MB et al. New insights into the roles of apolipoprotein C-III in stimulating the production of hepatic VLDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: e62.
 35. Chan DC, Watts GF, Barrett PHR, et al. Markers of triglyceride-rich lipoprotein remnant metabolism in visceral obesity. *Clin Chem* 2002; 48: 278-83.
 36. Kinnunen PK, Ehnolm C. Effect of serum and C-apoproteins from very low density lipoproteins on human postheparin plasma hepatic lipase. *FEBS Lett* 1976; 65: 354-7.
 37. Sehayek E, Eisenberg S. Mechanisms of inhibition by apolipoprotein C of apolipoprotein E-dependent cellular metabolism of human triglyceride-rich lipoproteins through the low density lipoprotein receptor pathway. *J Biol Chem* 1991;

266: 18259–67.

38. Lamarche B, Uffelman KD, Carpentier A et al. Triglyceride enrichment of HDL enhances in vivo metabolic clearance of HDL apo A-I in healthy men. *J Clin Invest* 1999; 103: 1191–9.

39. Rashid S, Barrett PHR, Uffelman KD et al. Lipolytically modified triglyceride-enriched HDLs are rapidly cleared from the circulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 483–7.

40. Waterworth DM, Talmud P, Bujac SR et al. Contribution of apolipoprotein C3 gene variants to determination of

triglyceride levels and interaction with smoking in middle-aged men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2663–9

41. Стрюк Р.И., Цыганок Н.Ю. Нейрогуморальные механизмы патогенеза метаболического синдрома. *Кардиология* 2006; 46 (4):54-9. (Striuk RI, Tsyganok NIu. Neurohumoral mechanisms of pathogenesis of metabolic syndrome. *Kardiologiya*. 2006;46(4):54-9).

42. Ginsberg H.N., Huang L.S. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. *Cardiovasc Risk* 2000; 7: 325-331