

Генетические предикторы развития ожирения

Бородина С.В.*, Гаппарова К.М., Зайнудинов З.М., Григорьян О.Н.

ФГБНУ «НИИ питания», Москва

Наиболее распространенными причинами, вызывающими ожирение, являются нарушение пищевого поведения (переедание), генетическая предрасположенность, малоподвижный образ жизни (гиподинамия), нарушения эндокринной системы, факторы окружающей среды. Имеются доказательства очевидной взаимосвязи высокого потребления сладких напитков и увеличения массы тела. С 1990 года отмечен значительный рост количества людей с ожирением, в первую очередь связанный с популяризацией сладких газированных напитков. По данным исследования в Финляндии по предотвращению диабета сочетание средней физической активности и изменение диеты (1200–1800 ккал) с потреблением общего жира меньше 30% в том числе насыщенного жира меньше 10%, приводило к долгосрочной потере избыточного веса (в течение 4 лет). Многие исследования доказали невозможность подхода с единым шаблоном к определению оптимальных рационов для пациентов имеющих избыточную массу тела и ожирение. Что было показано в различных работах, посвященных изучению полиморфизмов генов, связанных с ожирением, и их взаимодействию. В данной статье представлен обзор современных данных по генетике ожирения. Освещены основные положения по результатам исследования генов-кандидатов, таких как *PPARG*, *FABP2*, *ADRB2*, *ADRB3*. Показана роль нутригенетики в создании индивидуальной программы контроля веса и снижения массы тела. Но вопрос о непосредственной роли генетических факторов в развитии ожирения остается спорным, так как нельзя оставлять без внимания воздействие факторов внешней среды, таких как образ жизни, режим питания, физическая активность, стрессовые ситуации и вредные привычки. Для понимания механизма взаимосвязи между генетическими факторами, факторами внешней среды и ожирением нужно проводить исследование не только популяционные, но и в отдельных группах людей (этнические, расовые, возрастные).

Ключевые слова: ожирение, гены, диета.

Genetic predictors of obesity development

Borodina S.V., Gapparova K.M., Zainudinov Z.M., Grigorian O.N.

Research Institute of Nutrition; 2/14 Ustyinsky proezd, Moscow, Russia, 10924

The most common reasons that cause obesity are eating disorders (overeating), genetic predisposition, sedentary lifestyle (lack of exercise), disorders of the endocrine system, and environmental factors. There is evidence of an obvious relationship of high consumption of sugary drinks and weight gain. Since 1990, there has been considerable growth in the number of obese people in the first place associated with the promotion of soft drinks. According to a study in Finnish diabetes prevention average physical activity and change of diet (1200-1800 kcal) of total fat intake with less than 30% saturated fat, including less than 10%, leading to long-term loss of excess weight (within 4 years). Many studies have demonstrated the impossibility of a single template approach to the determination of optimal diets for patients with overweight and obesity which has been shown in various studies on gene polymorphisms are associated with obesity, and their interaction. This article provides an overview of current data on the genetics of obesity covering the main provisions of the study of candidate genes, such as *PPARG*, *FABP2*, *ADRB 2*, *ADRB3*. The role nutrigenetics in the creation of individual programs of weight control and weight loss. But the question of the direct role of genetic factors in the development of obesity remains controversial, since one can not ignore the impact of environmental factors, such as lifestyle, diet, physical activity, stress, and harmful habits. To understand the mechanism of the relationship between genetic factors, environmental factors, and obesity, one needs to carry out research not only on the population level, but also in certain groups of people (ethnic, racial, age).

Keywords: obesity, genes, diet.

DOI: 10.14341/OMET201627-13

Распространенность ожирения и сопутствующих ему заболеваний в наше время достигла масштаба глобальной эпидемии. На сегодняшний день ожирение является одним из самых распространенных заболеваний экономически развитых стран, где четверть населения имеет массу тела, более чем на 15% превышающую норму. Так, по прогнозам экспертов ВОЗ, при сохранении существующих темпов роста

заболеваемости его уровень к 2025 г. в мире будет насчитывать более 300 млн человек с диагнозом «ожирение» [1].

Известно, что ожирение – это состояние, которое проявляется как хроническое воспалительное заболевание, связанное, в первую очередь, с поражением сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом 2 типа (СД2) и неалкогольной жировой болезнью пе-

чени. Изучено множество факторов, вызывающих ожирение, и выявлены наиболее распространенные причины этого заболевания, такие как нарушение пищевого поведения (переедание), генетическая предрасположенность, малоподвижный образ жизни (гиподинамия), нарушения эндокринной системы, окружающая среда.

Наиболее распространенным типом ожирения является абдоминальный, сочетающийся с комплексом гормональных и метаболических нарушений.

В развитых странах в настоящее время пища стала разнообразной и более доступной для человека, калорийность употребляемых продуктов в значительной степени превышает энерготраты человека, что способствует увеличению массы тела.

Эволюция развития человека предпочла высококалорийную пищу вместе с гиподинамическим образом жизни, в результате чего возникает дисбаланс между поступившей в организм энергией и ее расходом, и, соответственно, повышается риск ожирения. Данные из обзора по национальному здравоохранению и питанию (NHANES) показывают значительное повышение высококалорийной пищи с 7% у мужчин до 22% у женщин в периоды 1971–1974 и 1999–2000 гг. В это же время происходит быстрый рост ожирения [2].

Высококалорийные продукты в рационе человека нарушают баланс между поступившей и израсходованной энергией. Потребление такой пищи увеличилось с 20% в 1970 г. до 40% в 1995 г. Положительные взаимосвязи между употреблением высококалорийной пищи и риском ожирения были отмечены в нескольких исследовательских работах по эпидемиологии [3–5].

За последние несколько лет появились данные различных исследований об увеличении потребления углеводов, особенно простых, хотя вопрос о непосредственной связи между углеводами и ожирением до сих пор остается спорным.

Исследования показали, что диета, обогащенная цельнозерновыми и пищевыми волокнами, влияет на увеличение массы тела из-за неполной абсорбции, вызванной задержкой эвакуации пищи и последующими нарушениями в работе желудочно-кишечного тракта. Другие виды продуктов и питательных веществ, такие как орехи, овощи, фрукты и молочные продукты, также влияют на массу тела, однако данные противоречивы [6–9].

Имеются доказательства очевидной взаимосвязи высокого потребления сладких напитков и увеличения массы тела. Данные нескольких последних клинических испытаний подтвердили очевидность такой связи. С 1990 г. отмечен значительный рост количества людей с ожирением, в первую очередь связанный с популярностью сладких газированных напитков [10, 11].

По данным исследования в Финляндии по предотвращению диабета, сочетание средней физической активности и изменение диеты (1200–1800 ккал) с потреблением общего жира меньше 30%, в том числе насыщенного жира меньше 10%, приводило к долгосрочной потере избыточного веса (в течение 4 лет) [12].

В современных условиях постоянно растет интерес к изучению связи между режимом питания и ожирением.

Было обнаружено, что у детей и подростков параметры массы тела связаны с регулярностью приема пищи, в частности наличием регулярного завтрака [13]. Данные факты нашли подтверждение и при обследовании у взрослых. Группы исследуемых с наличием регулярных завтраков набирали меньшую массу тела, чем те, которые завтракали нерегулярно [14].

Кроме этого, различные факторы, такие как социально-экономическая среда, полученные навыки питания, физиологические состояния, такие как стресс и депрессия, также могут влиять на аппетит и пищевые предпочтения. Принято считать привычки питания добровольным сознательным поведением, но имеются доказательства, что обычный прием пищи контролируется мощной подсознательной биологической системой, особенно посредством обеспечения баланса между приемом пищи и эвакуаторной функцией кишечника.

Ряд исследований посвящен факторам наследственности, обуславливающим предпочтение в выборе тех или иных потребляемых продуктов питания или «пищевых привычек». Так, в одной из работ оценивались привычки питания у 624 взрослых из 28 семей [15]. Анализ наследственности показал предрасположенность 28% исследуемых к ограничениям питания, 40% – к подавлению желания есть и 23% – к голоду. В другом исследовании у 575 датских и 2009 финских пар близнецов определяли предрасположенность к частоте потребления хлеба (23–40%). Генетическое влияние на потребление белого хлеба составило 24–31%, а ржаного хлеба – 41–45% у мужчин и 24–33% у женщин [16]. При исследовании семей и близнецов процентные соотношения наследственности, влияющие на потребление углеводов, протеина и жира, составили 11–65% [17]. В то же время общие исследования населения показали сравнительно низкие соотношения потребления этих питательных веществ (6–8%), которые можно объяснить генетикой [18].

Для многих людей, страдающих ожирением, снижение массы тела является труднодостижимой задачей, в связи с необходимостью поддерживать его на одном уровне в длительном промежутке времени. Изменение образа жизни приводит к снижению массы тела, достаточному для улучшения здоровья многих пациентов, но зачастую вес может восстанавливаться с течением времени.

Долгосрочное снижение массы тела требует изменения образа жизни, привычек питания, а также определенного уровня физической активности. Эти изменения должны быть значительными, но не обязательно радикальными или невыполнимыми. Национальные институты здравоохранения рекомендуют снижать вес на 10% от общей массы в первые шесть месяцев (при норме 0,25–0,50 кг/неделю) с последующей индивидуальной программой контроля и поддержания массы тела [19].

Последние исследования показали невозможность подхода с единым шаблоном к определению оптимальных рационов для пациентов, имеющих избыточную массу тела и ожирение. Что было продемонстрировано в различных работах, посвященных изучению поли-

DOI: 10.14341/OMET201627-13

морфизмов генов, связанных с ожирением, и их взаимодействием.

Целью нутригенетики является персонализация диеты для каждого индивида, опираясь на данные генетической изменчивости. Нутригенетика может быть инструментом для определения оптимального соотношения макро- и микронутриентов в рационе человека на индивидуальной основе. Кроме того, использование нутригенетики в создании персонализированных диет может являться потенциалом для повышения мотивации к соблюдению долгосрочных рекомендаций по питанию и образу жизни.

Существует большое разнообразие генов-кандидатов, которые могут оказывать влияние на ожирение и избыточную массу тела. В настоящее время проводится множество исследований для определения генов предрасположенности к ожирению, анализируются взаимосвязи полиморфизмов генов с различными компонентами метаболического синдрома. Существуют индивидуальные различия в реакции организма на длительную диетотерапию. Генетическая основа различий в реакции на изменение энергетического баланса до конца не изучена.

В настоящее время изучают роль мутации генов *PPAR* (рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом, *peroxisome proliferator-activated receptors*) в развитии ожирения. Белки *PPAR* относятся к суперсемейству ядерных гормональных рецепторов, а также к факторам, принимающим участие в регуляции транскрипции ряда генов при активации их лигандами. Науче известно три изоформы *PPAR*-белков: *PPAR α* (*PPARA*), *PPAR γ* (*PPARG*) и *PPAR δ* (*PPARD*). Белки *PPAR* способны связываться с различными лигандами, включая жирные кислоты, лекарственные средства (фибраты, тиазолидиндионы) [20–24].

Ген *PPARG* состоит из 9 экзонов и 8 интронов, располагается на хромосоме 3p25. Выделяют 2 изоформы белка *PPARG*: *PPARG1* и *PPARG2*, которые различаются между собой наличием 28-аминокислотного участка на N-конце *PPARG2*. Экспрессируется *PPARG1* практически во всех тканях организма, а *PPARG2* – в большей степени в жировой ткани. Известно, что активация *PPARG* увеличивает адипогенез и дифференцировку адипоцитов. В макрофагах *PPARG* принимает участие в подавлении продукции провоспалительных цитокинов и повышении восприимчивости тканей к инсулину, а в печени и скелетных мышцах – в метаболизме глюкозы и липидов.

Более распространенной мутацией гена *PPARG* считается однонуклеотидная замена цитозина на гуанин в 12 кодоне (экзоне В) (rs1801282), вследствие чего происходит замена пролина на аланин (Pro12Ala) в белке *PPARG2*, что приводит к уменьшению транскрипционной активности генов-мишеней, в том числе лептина, пептидного гормона, регулирующего энергетический обмен, резистина – гормона жировой ткани, контролирующего чувствительность к инсулину клеток, и ингибитора активации плазминогена 1.

Были проведены исследования взаимосвязи между генотипом *PPARG2* и снижением массы тела. Носители аллеля Ala12 были более успешными в снижении массы

тела, чем пациенты с другими генотипами [25]. Но исследования результатов длительного поддержания веса на одном уровне показали существенно разные частоты распределения генотипов *PPARG2* [26].

Данные литературы относительно взаимосвязи полиморфизма Pro12Ala гена *PPARG* с развитием ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний и СД2 противоречивы. Так, в ряде работ показан минимальный риск развития метаболического синдрома у гомозигот по аллелю Ala [27], а при изучении русской популяции [28] выявлена ассоциация аллеля Pro и генотипа Pro/Pro данного гена с повышенным риском развития метаболического синдрома. Но при исследовании французской популяции взаимосвязи носительства полиморфного маркера Pro12Ala с развитием метаболического синдрома обнаружено не было [29].

В нескольких работах показана зависимость носительства аллеля Ala с наименьшим уровнем триглицеридов [30] и общего холестерина [31], но наиболее высоким уровнем липопротеинов высокой плотности [32, 33], а также с наиболее низкими цифрами артериального давления [34], в то время как в других исследованиях аллель Ala ассоциировалась с высоким уровнем липопротеинов низкой плотности [35], низким уровнем липопротеинов высокой плотности и наиболее высокими цифрами диастолического артериального давления у пациентов с избыточной массой тела [36]. В некоторых работах доказано, что при носительстве Ala аллеля наблюдается более низкий риск развития инфаркта миокарда [37, 38], но результат мета-анализа, состоящего из 22 исследований, доказывает высокий риск развития ишемической болезни сердца у Ala/Ala гомозигот [39].

Ген *протеина-2, связывающий жирные кислоты* (*fatty acid-binding protein 2, FABP2*), является геном, мутации которого играют важную роль в развитии ожирения и метаболического синдрома.

Ген *FABP2* относится к семейству небольших (14–15 кДа) цитоплазматических липидсвязывающих белков, которые принимают участие во внутриклеточном транспорте и метаболизме липидов.

Белок, связывающий жирные кислоты, состоит из 4 экзонов и 3 интронов, содержит 131 аминокислоту и располагается в хромосомной области 4q28–4q31. Замена гуанина на аланин в кодоне 54 гена *FABP2* приводит к замене аланина на треонин (Ala54Thr) в экзоне 2 (rs1799883). Треонинсодержащий белок обладает гораздо большим родством к длинноцепочечным жирным кислотам, чем аланинсодержащий вариант.

Во многих исследованиях описывается взаимосвязь носительства аллеля Thr с дислипидемией и нарушениями углеводного обмена. В мета-анализе, проведенном в 2010 г., была выявлена связь между носительством аллеля Thr и повышенным уровнем триглицеридов, общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, в то время как уровень липопротеинов высокой плотности имел тенденцию к снижению [40]. В исследованиях, проведенных в Испании и Хорватии, не было выявлено зависимости между полиморфизмом Ala54Thr гена *FABP2* и развитием ожирения, однако

в популяции Хорватии обнаружен более низкий уровень триглицеридов и более высокий уровень липопротеинов высокой плотности у носителей Thr аллеля гена у пациентов с метаболическим синдромом [41, 42]. В исследовании, проведенном De Luis D.A. с соавт. в 2010 г., отмечаются наиболее высокие цифры C-реактивного белка, инсулина и индекса HOMA-IR у носителей Ala54Thr- и Thr54Thr-генотипов [41]. По результатам других исследований, проведенных в Японии, у носителей Thr54-аллеля отмечается большой риск развития инфаркта миокарда, в это же время отмечались достаточно низкие цифры уровня глюкозы и общего холестерина сыворотки крови, чем у носителей Ala54 [43].

Вероятно, влияние полиморфизма *FABP2* Ala54Thr на показатели липидного обмена зависит от состава рациона питания. Например, данные результатов обследования женщин в постменопаузе говорят о снижении уровня триглицеридов плазмы крови у носителей Thr аллеля на фоне низкожировой диеты [44]. В других исследованиях, когда пациентам предлагалось в суточном рационе питания заменить насыщенные жирные кислоты на мононенасыщенные, отмечалось достоверное снижение чувствительности к инсулину у носителей Thr аллеля [45].

Таким образом, очевидна необходимость дальнейшего исследования влияния полиморфизма гена на показатели углеводного и липидного обмена в зависимости от характера рационов питания.

Вызывает интерес ученых роль полиморфизмов генов *ADRB2* и *ADRB3* в ожирении. Адренергические рецепторы относятся к классу G-белок-связанных рецепторов. Они расположены в основном в ЦНС, сердце, почках и мышцах, где они участвуют в релаксации гладких мышц.

Ген *ADRB2* как липолитический рецептор в жировых клетках человека связан с липидной мобилизацией. *ADRB2* человека локализован в хромосоме 5 (5q31-q32). Самыми распространенными считаются полиморфизмы Arg16Gly и Gln27Glu. Изменяя аминокислотную последовательность во внеклеточном N-конце *ADRB2*, *rs1042713* и *rs1042714* аллеля мутации, как полагают ученые, могут изменить функцию *ADRB2*. В исследовании, направленном на определение взаимосвязи полиморфизма Arg16Gly с метаболическим синдромом, ученые показали, что данный полиморфизм ассоциирован с появлением метаболического синдрома только у мужчин, но не у женщин (OR=1,83, 95% CI 1,10–3,05 для генотипа Gly16/Arg16 и OR=2,43, 95% CI 1,19–4,95 для генотипа Arg16/Arg16); с поправкой на возраст, физическую активность, индекс массы тела, пристрастие к курению и алкоголю [46].

Полиморфизмы *ADRB2* были тщательно изучены, но данные таких работ противоречивы. Неоднозначность результатов подобных исследований может возникать из-за статистической ошибки, зависящей от размеров выборки, которые могли быть слишком малы для того, чтобы обнаружить взаимосвязь между *ADRB2* и избыточной массой тела.

Ген *ADRB3* локализован в коротком плече 8-й хромосомы и кодирует 396 аминокислот. *ADRB3* отно-

сится к большому семейству рецепторов, связанных с G-протеинами. Стимуляция β -3-агонистами активирует фермент аденилатциклазу, которая увеличивает внутриклеточную концентрацию цАМФ, усиливая липолиз в белой жировой ткани и продукцию тепла в бурой жировой ткани [47]. Уменьшение активности *ADRB3* может привести к снижению скорости окисления и увеличению накопления жиров в белой жировой ткани, вероятно, способствуя развитию ожирения [48]. В 1995 г. в одно и то же время три группы ученых описывали полиморфизм гена *ADRB3*, представляющий собой замену триптофана на аргинин в 64-м кодоне (Trp64Arg), в начале первой внутриклеточной петли рецептора. В данных исследованиях мутантные гомозиготы Arg64 были связаны с избыточной массой тела, резистентностью к инсулину, склонностью к увеличению веса и возможностью раннего развития инсулиннезависимого сахарного диабета [49]. В настоящий момент аллель Arg64 хорошо изучена во многих популяциях. Несмотря на это, данные результатов исследований о взаимосвязи Trp64Arg полиморфизма гена *ADRB3* и избыточного веса противоречивы и неоднозначны. Так, например, в мета-анализе 23 исследований (общее количество включенных пациентов – 7399) взаимосвязи Trp64Arg полиморфизма гена *ADRB3* с избыточной массой тела не установлено [50]. По результатам другого мета-анализа 97 исследований обнаружена взаимосвязь Trp64Arg с избыточной массой тела и ожирением среди жителей Восточной Азии, но подобной связи у европейцев не наблюдается [51]. У носителей аллели Arg64 в группе европейцев обнаружена четкая ассоциация с избыточной массой тела и увеличенной окружностью талии [52]. По результатам датских исследований у носителей аллели Arg64 высокого риска развития ожирения не обнаружено, но выявляется взаимосвязь с риском развития СД2 и нарушенной толерантности к глюкозе. Такие данные подтверждают гипотезу «экономного генотипа» [53], который указывает, что люди с избыточной массой тела, с мутацией Trp4Arg гена *ADRB3* имеют сниженный ежедневный расход энергии, измененный липолиз и увеличенное абдоминальное ожирение. Почти половина исследований ожирения Trp64Arg мутации гена *ADRB3* показывает ассоциативную связь с лишним весом [54–56], тогда как вторая половина не смогла продемонстрировать связь с избытком жира в теле человека [57–59]. Даже мета-анализ показал разные результаты касательно важности Trp64Arg мутации гена *ADRB3*.

Кроме того, важно прояснить влияние Trp64Arg мутации на фенотипы, относящиеся к ожирению для определения индивидуальной превентивной стратегии. Различные результаты среди исследователей могут быть частично отнесены к случайным вариациям образцов, различиям в национальной, половой, возрастной принадлежности и степени ожирения.

Данные проведенных исследований подтверждают различия фенотипических проявлений Trp64Arg полиморфизма гена *ADRB3*. Именно по этой причине изучение полиморфизмов гена *ADRB3* остается весьма

DOI: 10.14341/ОМЕТ201627-13

актуальным. Наиболее привлекательным для изучения является участие *ADRB3* в углеводном обмене и обмене липидов. А самыми интересными эффектами стимуляции *ADRB3* являются метаболические проявления. В настоящее время подробно описано распределение *ADRB3* по органам, тканям и системам. Известно науке и участие *ADRB3* в физиологических процессах, а также терапевтические перспективы применения селективных β -3-агонистов для лечения и профилактики диабета и ожирения. Полиморфизмы *ADRB3* являются предметом интенсивных исследований. Предполагают, что аллель дикого (немутантного) типа может иметь более благоприятные эффекты, возможно даже защитные, по отношению к физиологическим маркерам избыточной массы тела и метаболического синдрома, а рецессивный аллель (Arg64), напротив, может быть использован в прогнозировании ожирения. Данные предположения могут возникать вследствие недостаточной изученности взаимодействий между генами и, предположительно, из-за наличия большого разнообразия расовых популяций.

Ученые не подвергают сомнению роль наследственной предрасположенности в формировании ожирения, благодаря чему становится важным поиск генетических маркеров, которые могли бы помочь не только выявлять пациентов, входящих в группы риска развития ожирения, но и находить причину избыточной массы тела и ожирения, то есть диагностировать нарушения обмена веществ. Но вопрос о непосредствен-

ной роли генетических факторов в развитии ожирения остается спорным, так как нельзя оставлять без внимания воздействие факторов внешней среды, таких как образ жизни, режим питания, физическую активность, стрессовые ситуации и вредные привычки. Для понимания механизма взаимосвязи между генетическими факторами, факторами внешней среды и ожирением нужно проводить исследования не только популяционные, но и в отдельных группах людей (этнические, расовые, возрастные).

Изучение взаимосвязи между полиморфизмами генов-кандидатов и физиологическими последствиями у здоровых людей до появления болезни является инструментом для выявления риска развития многих заболеваний. Постоянно увеличивается количество информации об изменчивости генов, что иллюстрирует вышеуказанный потенциал. Возможность изучения опосредованного влияния на проявление различных функций организма, которые контролируются на генетическом уровне, является ведущим направлением современной медицинской науки.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Работа выполнена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература | References

1. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень ВОЗ. №311. май 2014 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>. Ссылка активна на 29.06.2016. [Obesity and overweight. Fact sheet. Updated June 2016. WHO Media centre. Available on: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>]
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in intake of energy and macronutrients—United States, 1971–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004; 53(04):80–82
3. Bahadoran Z, Mirmiran P, Hosseini-Esfahani F, Azizi F. Fast food consumption and the risk of metabolic syndrome after 3-years of follow-up: Tehran Lipid and Glucose Study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2013;67(12):1303–9. doi:10.1038/ejcn.2013.217
4. Duffey KJ, Gordon-Larsen P, Jacobs DR, et al. Differential associations of fast food and restaurant food consumption with 3-y change in body mass index: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;85(1):201–8. doi:10.1111/nure.12031
5. Jaworowska A, Blackham T, Davies IG, Stevenson L. Nutritional challenges and health implications of takeaway and fast food. *Nutrition Reviews*. 2013;71(5):310–8. doi:10.1111/nure.12031
6. Flores-Mateo G, Rojas-Rueda D, Basora J, Ros E, Salas-Salvado J. Nut intake and adiposity: meta-analysis of clinical trials. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2013;97(6):1346–55. doi:10.3945/ajcn.111.031484
7. Martínez-González MA, Bes-Rastrollo M. Nut consumption, weight gain and obesity: Epidemiological evidence. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2011;21:S40–S5. doi:10.1016/j.numecd.2010.11.005
8. He K, Hu FB, Colditz GA, et al. Changes in intake of fruits and vegetables in relation to risk of obesity and weight gain among middle-aged women. *International Journal of Obesity*. 2004;28(12):1569–74. doi:10.1038/sj.ijo.0802795
9. Boeing H, Bechthold A, Bub A, et al. Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases. *European Journal of Nutrition*. 2012;51(6):637–63. doi:10.1007/s00394-012-0380-y
10. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, et al. Sugar-Sweetened beverages, Weight Gain, and Incidence of Type 2 Diabetes in Young and Middle-Aged Women. *JAMA*. 2004;292(8):927. doi:10.1001/jama.292.8.927
11. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, et al. Changes in Diet and Lifestyle and Long-Term Weight Gain in Women and Men. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2392–404. doi:10.1056/NEJMoa1014296
12. Unick JL, Beavers D, Bond DS, et al. The Long-term Effectiveness of a Lifestyle Intervention in Severely Obese Individuals. *The American Journal of Medicine*. 2013;126(3):236–42.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2012.10.010
13. Kaisari P, Yannakoulia M, Panagiotakos DB. Eating Frequency and Overweight and Obesity in Children and Adolescents: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2013;131(5):958–67. doi:10.1542/peds.2012-3241
14. Odegaard AO, Jacobs DR, Steffen LM, Van Horn L, Ludwig DS, Pereira MA. Breakfast Frequency and Development of Metabolic Risk. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3100–6. doi:10.2337/dc13-0316
15. Steinle NI, Hsueh WC, Snitker S, et al. Eating behavior in the Old Order Amish: heritability analysis and a genome-wide linkage analysis. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:1098–106.
16. Hasselbalch AL, Silventoinen K, Keskitalo K, et al. Twin Study of Heritability of Eating Bread in Danish and Finnish Men and Women. *Twin Research and Human Genetics*. 2012;13(02):163–7. doi:10.1375/twin.13.2.163
17. Rankinen T, Bouchard C. Genetics of Food Intake and Eating Behavior Phenotypes in Humans. *Annual Review of Nutrition*. 2006;26(1):413–34. doi:10.1146/annurev.nutr.26.061505.111218
18. Chu AY, Workalemahu T, Paynter NP, et al. Novel locus including FGF21 is associated with dietary macronutrient intake. *Human Molecular Genetics*. 2013;22(9):1895–902. doi:10.1093/hmg/ddt032
19. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults—The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998;6 Suppl 2:51S–209S.
20. Benoit G, Malewicz M, Perlmann T. Digging deep into the pockets of orphan nuclear receptors: insights from structural studies. *Trends in Cell Biology*. 2004;14(7):369–76. doi:10.1016/j.tcb.2004.05.007
21. Berkenstam A, Gustafsson J-Å. Nuclear receptors and their relevance to diseases related to lipid metabolism. *Current Opinion in Pharmacology*. 2005;5(2):171–176. doi:10.1016/j.coph.2005.01.003
22. Lee K. Transactivation of peroxisome proliferator-activated receptor α by green tea extracts. *J. Vet. Sci.* (2004);5(4), 325–330
23. Milburn MV, Nolte RT, Wisely GB, Westin S, Cobb JE, Lambert MH, et al. *Nature*. 1998;395(6698):137–43. doi:10.1038/25931

24. Zhu Y, Kan L, Qi C., et al. Isolation and Characterization of Peroxisome Proliferator-activated Receptor (PPAR) Interacting Protein (PRIP) as a Coactivator for PPAR. *J. Biol. Chem.* 2000;275(18):13510-6. doi:10.1074/jbc.275.18.13510
25. Lindi V, Sivenius K, Niskanen L, Laakso M, Uusitupa MI. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma2 gene on long-term weight change in Finnish non-diabetic subjects. *Diabetologia.* 2001;44(7):925-6. PMID: 11508283.
26. Vogels N, Mariman Ec, Bouwman Fg, et al. Relation of weight maintenance and dietary restraint to peroxisome proliferator-activated receptor gamma2, glucocorticoid receptor, and ciliary neurotrophic factor polymorphisms. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:740-6.
27. Frederiksen L, Brodbæk K, Fenger M, et al. Comment: studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma gene in the Danish MONICA cohort: homozygosity of the Ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndrome. *JCEM.* 2002;87(8):3989-92. doi:10.1210/jcem.87.8.8732.
28. Бирюкова Е.В. Молекулярно-генетические, гормонально-метаболические и клинические аспекты метаболического синдрома: Дисс. ... док. мед. наук. Москва. — 2009. [Biryukova EV. Molekulyarno-geneticheskie, gormonal'no-metabolicheskie i klinicheskie aspekty metabolicheskogo sindroma: [dissertation] Moscow; 2009. (In Russ).] Доступно по: <http://www.dissercat.com/content/molekulyarno-geneticheskie-gormonalno-metabolicheskie-i-klinicheskie-aspekty-metabolicheskog>. Ссылка активна на 26.06.2014
29. Meirhaeghe A, Cottel D, Amouyel P, Dallongeville J. Association Between Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Haplotypes and the Metabolic Syndrome in French Men and Women. *Diabetes.* 2005;54(10):3043-8. doi:10.2337/diabetes.54.10.3043
30. Dirlwanger M, Schneider P, Jéquier E, Tappy L. Effects of fructose on hepatic glucose metabolism in humans. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism.* 2000;279(4):E907-E11.
31. Iwata E, Yamamoto I, Motomura T, et al. The association of Pro12Ala polymorphism in PPAR γ 2 with lower carotid artery IMT in Japanese. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2003;62(1):55-9. doi:10.1016/s0168-8227(03)00161-x.
32. Bhanushali AA, Das BR. Influence of genetic variants in the apolipoprotein A5 and C3 gene on lipids, lipoproteins, and its association with coronary artery disease in Indians. *Journal of Community Genetics.* 2010;1(3):139-48. doi:10.1007/s12687-010-0025-x.
33. Tai ES, Corella D, Deurenberg-Yap M, et al. Differential effects of the C1431T and Pro12Ala PPAR gene variants on plasma lipids and diabetes risk in an Asian population. *The Journal of Lipid Research.* 2004;45(4):674-85. doi:10.1194/jlr.M300363-JLR200
34. Frederiksen L, Brødbæk K, Fenger M, et al. Studies of the Pro12Ala Polymorphism of the PPAR- γ Gene in the Danish MONICA Cohort: Homozygosity of the Ala Allele Confers a Decreased Risk of the Insulin Resistance Syndrome. *JCEM.* 2002;87(8):3989-92. doi:10.1210/jcem.87.8.8732
35. Hamada T, Kotani K, Tsuzaki K, et al. Association of Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 gene with small dense low-density lipoprotein in the general population. *Metabolism.* 2007;56(10):1345-9. doi:10.1016/j.metabol.2007.05.017
36. Stefański A, Majkowska L, Ciechanowicz A, et al. Association between the Pro12Ala variant of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene and increased 24-h diastolic blood pressure in obese patients with type II diabetes. *Journal of Human Hypertension.* 2006;20(9):684-92. doi:10.1038/sj.jhh.1002040
37. Wu Z, Lou Y, Jin W, et al. The Pro12Ala Polymorphism in the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma-2 Gene (PPAR γ 2) Is Associated with Increased Risk of Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2012;7(12):e53105. doi:10.1371/journal.pone.0053105
38. Pischon T, Pai JK, Manson JE, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-2 P12A Polymorphism and Risk of Coronary Heart Disease in US Men and Women. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2005;25(8):1654-8. doi:10.1161/01.ATV.0000171993.78135.7e
39. Braissant O, Fougelle F, Scotto C, et al. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat. *Endocrinology.* 1996;137(1):354-66. doi:10.1210/endo.137.1.8536636
40. Zhao T, Nzekebaloudou M, Iv J. Ala54Thr polymorphism of fatty acid-binding protein 2 gene and fasting blood lipids: A meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2010;210(2):461-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.11.049
41. de Luis DA, Gonzalez Sagrado M, Aller R, et al. Metabolic syndrome and ALA54THR polymorphism of fatty acid-binding protein 2 in obese patients. *Metabolism.* 2011;60(5):664-8. doi:10.1016/j.metabol.2010.06.018
42. Feher Turkovic L, Pizent A, Dodig S, et al. FABP 2 gene polymorphism and metabolic syndrome in elderly people of Croatian descent. *Biochemia Medica.* 2012;22(2):217-24.
43. Oguri M, Kato K, Yokoi K, et al. Association of genetic variants with myocardial infarction in Japanese individuals with metabolic syndrome. *Atherosclerosis.* 2009;206(2):486-93. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.02.037
44. McColley SP, Georgopoulos A, Young LR, et al. A high-fat diet and the threonine-encoding allele (Thr54) polymorphism of fatty acid-binding protein 2 reduce plasma triglyceride-rich lipoproteins. *Nutrition Research.* 2011;31(7):503-8. doi:10.1016/j.nutres.2011.06.003
45. Marin C, Perez-Jimenez F, Gomez P, et al. The Ala54Thr polymorphism of the fatty acid-binding protein 2 gene is associated with a change in insulin sensitivity after a change in the type of dietary fat. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:196-200.
46. Dallongeville J, Helbecque N, Cottel D, et al. The Gly16 \rightarrow Arg16and Gln27 \rightarrow Glut27Polymorphisms of β 2-Adrenergic Receptor Are Associated with Metabolic Syndrome in Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2003;88(10):4862-6. doi:10.1210/jc.2003-030173.
47. Coman O.A., Păunescu H., Ghiță I., et al. Beta 3 adrenergic receptors: molecular, histological, functional and pharmacological approaches. *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 2009; 50(2):169–179.
48. Proenza AM, Poissonnet CM, Ozata M, et al. Association of sets of alleles of genes encoding b3-adrenoreceptor, uncoupling protein 1 and lipoprotein lipase with increased risk of metabolic complications in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:93–100.
49. Clément K, Vaisse C, Manning BJS, et al. Genetic Variation in the β 3-Adrenergic Receptor and an Increased Capacity to Gain Weight in Patients with Morbid Obesity. *N Engl J Med.* 1995;333(6):352-4. doi:10.1056/nejm199508103330605
50. Allison DB, Heo M, Faith MS, Pietrobelli A. Meta-analysis of the association of the Trp64Arg polymorphism in the beta3-adrenergic receptor with body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22:559–66.
51. Kurokawa N, Young EH, Oka Y, et al. The ADRB3 Trp64Arg variant and BMI: a meta-analysis of 44 833 individuals. *Int J Obes.* 2008;32(8):1240-9. doi:10.1038/ijo.2008.90
52. de Luis DA, Aller R, Izaola O, et al. Relation of Trp64Arg Polymorphism of Beta 3-Adrenergic Receptor Gene to Adipocytokines and Fat Distribution in Obese Patients. *Annals of Nutrition and Metabolism.* 2008;52(4):267-71. doi:10.1159/000144047
53. Groop LC. Insulin resistance: the fundamental trigger of type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 1999;1(s1):1-7. doi:10.1046/j.1463-1326.1999.0010s1001.x
54. Luke A, Durazo-Arvizu R, Rotimi C, et al. Relation between Body Mass Index and Body Fat in Black Population Samples from Nigeria, Jamaica, and the United States. *American Journal of Epidemiology.* 1997;145(7):620-8. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009159
55. Kadowaki H, Yasuda K, Iwamoto K, et al. A Mutation in the β 3-Adrenergic Receptor Gene Is Associated with Obesity and Hyperinsulinemia in Japanese Subjects. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 1995;215(2):555-60. doi:10.1006/bbrc.1995.2500
56. Yoshida T, Sakane N, Umekawa T, et al. Mutation of β 3-adrenergic-receptor gene and response to treatment of obesity. *The Lancet.* 1995;346(8987):1433-4. doi:10.1016/s0140-6736(95)92452-3
57. Gagnon J, Mauriège P, Roy S, et al. The Trp64Arg mutation of the beta3 adrenergic receptor gene has no effect on obesity phenotypes in the Québec Family Study and Swedish Obese Subjects cohorts. *Journal of Clinical Investigation.* 1996;98(9):2086-93. doi:10.1172/jci119014
58. Awata T, Katayama S. Genetic Variation in the 3-Adrenergic Receptor in Japanese NIDDM Patients. *Diabetes Care.* 1996;19(3):271-2. doi:10.2337/diacare.19.3.271b
59. Ueda K, Tanizawa Y, Oota Y, et al. Prevalence of the Trp64Arg missense mutation of the β 3-adrenergic receptor gene in Japanese subjects. *Metabolism.* 1997;46(2):199-202. doi:10.1016/s0026-0495(97)90302-4

Информация об авторах [Authors Info]

Бородина Светлана Владимировна, аспирант. [Svetlana V. Borodina, postgraduate student]. Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14. [Address: 2/14, Ustinskiy proezd, Moscow, 109240 Russian Federation]. Email: dietolog-borodina@mail.ru

Гаппарова Камила Минкаиловна, к.м.н. [Kamila M. Gapparova, PhD]. Зайнудинов Зайнудин Мусаевич, д.м.н. [Zaynudin M. Zaynudinov, MD, PhD]. Григорьян Ольга Николаевна, к.м.н. [Ol'ga N. Grigor'yan, PhD] eLibrary SPIN: 2713-6984

DOI: 10.14341/OMET201627-13

Цитировать:

Бородина С.В., Гаппарова К.М., Зайнудинов З.М., Григорьян О.Н. Генетические предикторы развития ожирения. // Ожирение и метаболизм. — 2016. — Т.13. — №2. — С.7-13. doi: 10.14341/OMET201627-13

To cite this article:

Borodina SV, Gapparova KM, Zainudinov ZM, Grigorian ON. Genetic predictors of obesity development. *Obesity and metabolism*. 2016;13(2):7-13. doi: 10.14341/OMET201627-13
