

Генетические предикторы эффективности стандартной низкокалорийной диетотерапии у больных ожирением

Сенцова Т.Б., Черняк О.О.*, Ворожко И.В., Гаппарова К.М., Григорьян О.Н., Чехонина Ю.Г., Чуричева А.М.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», г. Москва

Целью работы явилось изучение генетических предикторов эффективности стандартной низкокалорийной диетотерапии при различных полиморфных вариациях генов *ApoE* и *LPL* у больных ожирением.

Было обследовано 88 больных ожирением в возрасте от 19 до 67 лет (27 мужчин и 61 женщина, средний возраст которых составил $38,40 \pm 2,82$ лет, а средний ИМТ составил $41,71 \pm 1,23$). Состояние липидного обмена включало определение концентрации общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности методом турбидиметрии и спектрофотометрии. Анализ полиморфных маркеров Ser447Ter гена *LPL* (с.1595C>G), Cys112Arg (с.388T>C) и Arg158Cys (с.526C>T) гена *ApoE* проводили методом полимеразной цепной реакции.

Полученные данные указывают на существенные отличия в эффективности проведенной диетотерапии в зависимости от генотипа. Установлено, что эффективность диетотерапии больных ожирением значительно выше у носителей генотипов с.388 T/T+с.526 C/C (на 20% снижается уровень общего холестерина, на 19% — триглицеридов, на 20% — липопротеинов низкой плотности, на 16% — липопротеинов высокой плотности, на 9% — глюкозы), с.388 T/T + с.526 C/T гена *ApoE* (на 24% снижается содержание общего холестерина, на 20% — триглицеридов и на 2% увеличился уровень липопротеинов высокой плотности) и C/C гена *LPL* (на 18% снижается концентрация общего холестерина, на 17% — триглицеридов, на 16% — липопротеинов высокой плотности, на 18% — липопротеидов низкой плотности, на 9% — глюкозы).

Таким образом, полиморфные аллели генов *ApoE* и *LPL* могут использоваться как биомаркеры прогноза эффективности стандартной низкокалорийной диетотерапии у больных ожирением

Ключевые слова: ген, ожирение, диетотерапия, *ApoE*, *LPL*, полиморфизмы.

Genetic predictors of the effectiveness of the standard low-calorie diet in obese patients

Sentsova T.B., Chernyak O.O.*, Vorozhko I.V., Gapparova K.M., Grigoryan O.N., Chekhonina Yu.G., Churicheva A.M.

Federal State Institution of Science "Federal Research Centre of nutrition, biotechnology and food safety"; Ustinsky proezd dom 2/14, Moscow, Russia, 109240

Objectives: The aim of the study was to investigate the genetic predictors of standard low-calorie diet at different polymorphic variations ApoE and LPL genes in obese patients.

Materials and methods: Our study involved 88 obese patients aged 19 to 67 years (27 men and 61 women, mean age 38.40 ± 2.82 years and the average BMI 41.71 ± 1.23). Study of lipid metabolism includes the determination of total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein, high-density lipoprotein determined by spectrophotometry and immuno turbidimetry. Analysis of polymorphisms of LPL gene Ser447Ter (с.1595C>G), Cys112Arg (с.388T>C) and Arg158Cys (с.526C>T) of ApoE gene was performed by polymerase chain reaction.

Results: The results show significant differences in the efficacy of diet, depending on the genotype. We found that obese patients have significantly higher carrier genotypes с.388 T/T + с.526 C/C (by 20% reduced total cholesterol, by 19% — triglycerides, by 20% — low density lipoprotein, by 16% — high density lipoprotein, and by 9% — glucose), с.388 T/T + с.526 C/T ApoE gene (by 24% reduced total cholesterol, by 20% — triglycerides, and by 2% increased level of high-density lipoprotein) and C/C LPL gene (by 18% reduced total cholesterol concentration, by 17% — triglycerides, by 16% — high density lipoprotein, by 18% — low density lipoprotein, and by 9% — glucose).

Conclusions: Thus, ApoE and LPL genes alleles can be used as biomarkers of prognosis of efficiency of a standard low-calorie diet therapy in obese patients.

Keywords: gene, obesity, diet, *ApoE*, *LPL*, polymorphisms.

*Автор для переписки/Correspondence author — bio45@inbox.ru

Согласно современным представлениям, реализация принципов персонализированной медицины осуществляется на основе использования геномных данных, позволяющих прогнозировать вероятность развития заболевания и эффективность фармако- и диетотерапии [1].

Нутригеномные исследования последних лет свидетельствуют о наличии полиморфизма различных генов, принимающих участие в регуляции липидного обмена, который в большей степени подвержен изменениям у больных ожирением [2]. Поэтому для того, чтобы избежать развития таких осложнений ожирения, как сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания и др. принципиально важно определить влияние питания на метаболические и, прежде всего, биохимические процессы организма, их изменения на фоне диетотерапии с учетом индивидуальных особенностей больного [3]. Исходя из полигенного характера предрасположенности к ожирению в различных работах были предприняты попытки выявления так называемых «генов-кандидатов». В основном, они сводились к исследованию генов *FTO*, β -3-адренорецепторов *ADRB3*, лептина *LEP* и рецептора лептина *LEPR* [4, 5].

Активное изучение генетической составляющей в развитии дислипидемии позволило расширить спектр исследований, раскрывающих механизмы липолиза и липогенеза. В связи с этим представляется актуальным исследование генов липидного обмена, таких как ген аполипопротеина Е (*ApoE*) и липопротеинлипазы (*LPL*).

В настоящее время общепринятым методом лечения ожирения является низкокалорийная диетотерапия [6]. Однако эмпирический подход к ее использованию не учитывает индивидуальных протеомных и метаболических особенностей, что сказывается на эффективности проводимых лечебных мероприятий и снижает долгосрочный эффект терапии.

Целью работы явилось изучение генетических предикторов эффективности стандартной низкокалорийной диетотерапии при различных полиморфных вариациях генов *ApoE* и *LPL* у больных ожирением.

Материалы и методы

Было обследовано 88 больных ожирением в возрасте от 19 до 67 лет (27 мужчин и 61 женщина), средний возраст которых составил $38,40 \pm 2,82$ лет, а средний индекс массы тела (ИМТ) составил $41,71 \pm 1,23$, находящихся на лечении в отделении профилактической и реабилитационной диетологии ФГБНУ «НИИ питания». Всем больным проводились физикальное и антропометрическое исследование: определяли рост, массу тела с последующим расчетом ИМТ.

Критериями эффективности стандартной низкокалорийной диетотерапии наряду с редукцией массы тела явились позитивные изменения липидного и углеводного обменов.

Липидный обмен характеризовался на основании определения концентрации общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), методом турбидиметрии и спектрофотометрии на автоматическом анализаторе ConeLab60i (Финляндия).

Анализ полиморфных маркеров Ser447Ter гена *LPL* (с.1595C>G), Cys112Arg (с.388T>C) и Arg158Cys (с.526C>T) гена *ApoE* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) при использовании детектирующего амплификатора «ДТ-96», амплификатора «Терцик» и детектора «Джин» фирмы «ДНК-Технология» (Россия) с наборами для ДНК диагностики, разработанными ФГУП «ГосНИИгенетика».

Обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ SPSS (США). При анализе определяли средние значения признака (*M*), стандартные ошибки среднего (*m*), среднеквадратичные отклонения (σ). Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента (*t*) для независимых и связанных выборок при значениях вероятности $p < 0,05$. Различия групп расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$ или высоко значимые при $p < 0,01$. Достоверность различий в частоте встречаемости генов в группах больных и здоровых лиц оценивали с помощью критерия Пирсона с достоверностью 95%. Исследование являлось открытым, проспективным и было одобрено локальным Комитетом по этике ФГБНУ «НИИ питания». Информированное согласие на проведение генетических исследований было получено у всех пациентов.

Результаты и их обсуждение

Как показало проведенное исследование, у больных ожирением при соблюдении стандартной низкокалорийной диеты в течение 14 дней, независимо от носительства полиморфных аллелей генов *ApoE* и *LPL*, наблюдалась редукция жирового компонента состава тела (табл. 1). В среднем, у больных ожирением редукция массы тела составила около 4%.

Поскольку метаболические изменения у больных ожирением в основном сопряжены с изменениями липидного обмена, была проведена оценка динамики биохимических показателей крови при различных полиморфных вариантах генов *ApoE* и *LPL* до и после применения стандартного варианта низкокалорийной диеты, результаты которой представлены в таблицах 2 и 3.

Полученные результаты указывают на существенные отличия показателей жирового обмена в процессе диетотерапии у больных ожирением в зависимости от генотипа *ApoE* и *LPL*.

Таблица 1
Динамика изменения жирового компонента состава тела у носителей полиморфных вариантов генов *ApoE* и *LPL*, больных ожирением в процессе 14-дневной стандартной низкокалорийной диетотерапии ($M \pm m$)

Генотип	Редукция массы тела, %	Редукция жировой массы, %	Редукция висцеральной жировой массы, %
Ген <i>ApoE</i>			
с.388 /Т + с.526 С/С (n=38)	4,61 $\pm$ 0,49	5,84 $\pm$ 0,60	6,65 $\pm$ 1,11
с.388 Т/Т + с.526 Т/Т (n=17)	4,43 $\pm$ 0,49	6,71 $\pm$ 2,19	5,45 $\pm$ 0,99
с.388 Т/Т + с.526 С/Т (n=18)	5,45 $\pm$ 0,85	6,80 $\pm$ 2,23	6,33 $\pm$ 0,50
с.388Т/С + с.526С/С (n=15)	3,20 $\pm$ 0,36	5,74 $\pm$ 2,35	4,21 $\pm$ 0,38
Ген <i>LPL</i>			
С/С (n=75)	4,61 $\pm$ 0,80	6,74 $\pm$ 0,71	6,53 $\pm$ 1,05
С/С (n=13)	4,95 $\pm$ 0,51	4,44 $\pm$ 0,11	2,99 $\pm$ 1,99

Таблица 2

Динамика биохимических показателей у больных ожирением – носителей полиморфных вариантов гена *ApoE* в процессе стандартной низкокалорийной диетотерапии (М±м)

Генотип		ОХ (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)	ЛПВП (ммоль/л)	ЛПНП (ммоль/л)	Глюкоза (ммоль/л)	АпоА1 (г/л)	АпоВ (г/л)
1. с.388 Т/Т + с.526 С/С (n=38)	До	5,88±0,27***	1,79±0,14***	1,27±0,06***	3,84±0,23***	6,08±0,35***	1,15±0,08	0,99±0,10
	После	4,70±0,23	1,45±0,12	1,07±0,05	3,07±0,20	5,53±0,22	0,90±0,06	0,74±0,06
2. с.388 Т/Т + с.526 Т/Т (n=17)	До	4,67±0,31	1,61±0,21	1,30±0,10*	2,76±0,27	5,72±0,27	1,15±0,35	0,86±0,26
	После	4,20±0,27	1,32±0,18	1,07±0,07	2,67±0,23	5,31±0,24	0,92±0,08	0,74±0,05
3. с.388 Т/Т + с.526 С/Т (n=18)	До	5,75±0,36**	1,46±0,23**	1,49±0,15**	3,67±0,35	5,33±0,16	1,01±0,14	1,16±0,20
	После	4,38±0,37	1,17±0,13	1,52±0,18	2,73±0,36	4,74±0,22	0,91±0,09	0,87±0,19
4. с.388Т/С + с.526С/С (n=15)	До	5,18±0,59	1,45±0,21**	1,34±0,10	3,19±0,56	6,02±0,12	0,98±0,09	0,53±0,06
	После	3,56±0,27	1,19±0,21	1,17±0,2	1,90±0,29	5,52±0,27	0,90±0,07	0,56±0,06

Прим.: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001

Таблица 3

Динамика биохимических показателей у больных ожирением – носителей полиморфных вариантов гена *LPL* в процессе стандартной низкокалорийной диетотерапии (М±м)

Генотип		ОХ (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)	ЛПВП (ммоль/л)	ЛПНП (ммоль/л)	Глюкоза (ммоль/л)	АпоА1 (г/л)	АпоВ (г/л)
1. С/С (n=75)	До	5,62±0,19***	1,68±0,11***	1,31±0,06***	3,59±0,17***	5,92±0,23***	1,12±0,07	1,07±0,11
	После	4,59±0,20	1,40±0,09	1,10±0,05	2,93±0,18	5,36±0,16	0,91±0,05	0,73±0,06
2. С/С (n=13)	До	5,86±0,65	1,98±0,19	1,22±0,11**	3,81±0,57	5,75±0,32**	1,14±0,20	1,01±0,29
	После	4,63±0,42	1,30±0,16	1,10±0,04	3,14±0,34	5,19±0,17	0,87±0,05	0,90±0,13

Прим.: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001

Выявлено, что при генотипах с.388 Т/Т + с.526 С/С и с.388 Т/Т + с.526 С/Т гена *ApoE* содержание липидов и глюкозы у больных ожирением статистически значимо снижалось, что указывало на высокую эффективность проводимой диетотерапии. У больных с генотипами с.388 Т/С + с.526 С/С и с.388 Т/С + с.526 Т/Т такой закономерности выявлено не было.

При изучении динамики биохимических показателей крови носителей различных полиморфных маркеров гена *LPL* было установлено, что выраженный положительный эффект от диетотерапии у больных ожирением наблюдался у больных – носителей полиморфного варианта С/С гена *LPL*.

На основании полученных данных можно заключить, что эффективность диетотерапии при дислипидемии и гипергликемии у больных ожирением значительно выше у носителей генотипов с.388 Т/Т + с.526 С/С (на 20% снижается уровень общего холестерина, на 19% – триглицеридов, на 20% – липопротеинов низкой плотности, на 16% – липопротеинов высокой плотности, на 9% – глюкозы), с.388 Т/Т + с.526 С/Т гена *ApoE* (на 24% снижается содержание общего холестерина, на 20% – триглицеридов и на 2% увеличился уровень липопротеинов высокой плотности) и С/С гена *LPL* (на 18% снижается концентрация общего холестерина,

на 17% – триглицеридов, на 16% – липопротеидов высокой плотности, на 18% – липопротеидов низкой плотности, на 9% – глюкозы).

Таким образом, исследование полиморфных маркеров генов липидного обмена в комплексе с индивидуальными особенностями гормонального и иммунного статуса больного ожирением при оценке эффективности диетотерапии может быть использовано для разработки персонализированных подходов к диетотерапии, направленных на поддержание динамического равновесия и адаптационного потенциала. Кроме этого, коррекция дислипидемии и других метаболических нарушений на ранних стадиях ожирения создаст условия для своевременной диагностики и снижения риска развития сопутствующих ожирению заболеваний.

Дополнительная информация

Информация о финансировании: работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБУ «НИИ питания» в рамках тем №121 «Критерии клинко-иммунологической диагностики и индивидуализация комплексной терапии у больных с ожирением» и №133 «Разработка системы биомаркеров нарушения метаболизма и персонализация дието- и фармакотерапии при ожирении у детей и взрослых».

Литература

- Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П., и др. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. // Вестник РАМН. – 2012. – №12 – С.4-12. [Dedov II, Tyulakov AN, Chekhonin VP. Personalizirovannaya medicina: sovremennoe sostoyaniye i perspektivy. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012;(12):4-12. (In Russ.)]
- Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины // Ожирение и метаболизм. – 2011. – Т. 8. – №1 – С. 5-19. [Romantsova TI. *Epidemiya ozhireniya: ochevidnyye i veroyatnyye prichiny*. *Obesity and metabolism*. 2011;8(1):5-19. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-5186
- Agarwal C, Cohen HW, Muzumdar RH, et al. Obesity, hyperglycemia and endothelial function in inner city Bronx adolescents: a cross-sectional study. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013;2013(1):18. doi: 10.1186/1687-9856-2013-18.
- El-Sayed Moustafa JS, Froguel P. From obesity genetics to the future of personalized obesity therapy. *Nature Reviews Endocrinology*. 2013;9(7):402-413. doi: 10.1038/nrendo.2013.57.
- Garver WS, Newman SB, Gonzales-Pacheco DM, et al. The genetics of childhood obesity and interaction with dietary macronutrients. *Genes Nutr*. 2013;8(3):271-287. doi: 10.1007/s12263-013-0339-5.
- Бутрова С.А., Дзгоева Ф.Х. Современная терапия ожирения. // Российский Медицинский Журнал. – 2005. – Т.13. № 2 – С.96–99. [Butrova SA, Dzgoeva FK. *Sovremennaya terapiya ozhireniya*. *Rossiyskij Medicinskij Zhurnal*. 2005;13(2):96-99 (In Russ.)]

Информация об авторах [Authors Info]

Черняк Ольга Олеговна, к.б.н. [Ol'ga O. Chernyak, MD, PhD]. Адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. [Address: 11, Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036 Russian Federation]. eLibrary SPIN: 7496-8318 Email: bio45@inbox.ru

Сенцова Татьяна Борисовна, д.м.н., проф. [Tat'yana B. Sentsova, MD, ScD, prof.] eLibrary SPIN: 7015-669. Ворожко Илья Викторович, к.м.н. [Il'ya V. Vorozhko MD, PhD.] eLibrary SPIN: 9117-5890. Гаппарова Камила Минкайловна, к.м.н. [Kamila M. Gapparova, MD, PhD]. Григорьян Ольга Николаевна, к.м.н. [Ol'ga N. Grigor'yan, MD, PhD] eLibrary SPIN: 2713-6984. Чуричева Александра Михайловна, аспирант [Aleksandra M. Churicheva, postgraduate student]. Чехонина Юлия Геннадьевна, к.м.н. [Yuliya G. Chekhonina, MD, PhD] eLibrary SPIN: 3181-6767

Цитировать:

Сенцова Т.Б., Черняк О.О., Ворожко И.В., и др. Генетические предикторы эффективности стандартной низкокалорийной диетотерапии у больных ожирением // Ожирение и метаболизм. — 2016. — Т. 13. — № 3 — С. 45-48. doi: 10.14341/OMET2016345-48

To cite this article:

Genetic predictors of the effectiveness of the standard low-calorie diet in obese patients predictors of the effectiveness of the standard low-calorie diet in obese patients. *Obesity and metabolism*. 2016;13(3):45-48. doi: 10.14341/OMET2016345-48