Полиморфизм генов аполипопротина Е и липопротеинлипазы в оценке эффективности стандартной гипокалорийной диетотерапии у больных ожирением

О. О. Черняк, Т. Б. Сенцова, И.В Ворожко, В. А. Тутельян, К. М. Гаппарова
ФГБНУ «НИИ питания», Москва

Абстракт

Цель. *Оценка эффективности стандартной гипокалорийной диетотерапии при различных полиморфных вариациях генов аполипопротеина Е (ApoE) и липопротеинлипазы (LPL) у больных с ожирением.*

Материалы и методы. *Было обследовано 110 больных с ожирением при различных вариантах генов ApoE и LPL, которым проводили исследование состояния липидного обмена и анализ полиморфных аллелей ε2, ε3, ε4 гена ApoE и Ser447Ter гена LPL методом полимеразной цепной реакции. Состояние липидного обмена включало определение концентрации общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеина низкой плотности (ЛПНП), липопротеина высокой плотности (ЛПВП), проведенное методом турбидиметрии и спектрофотометрии на автоматическом анализаторе ConeLab60i (Финляндия).*

Результаты. *На основании полученных данных можно заключить, что эффективность диетотерапии при нарушении липидного и углеводного обменов у больных с ожирением значительно выше у носителей генотипов ε3/ε3 (на 19% снижается уровень ОХС, на 18% – ТГ, на 17% – ЛПНП, на 20% – ЛПВП, на 7% – глюкозы), ε2/ε3 гена ApoE (на 20% снижается содержание ОХС, на 23% – ТГ и на 15% – ЛПВП) и Ser447Ser гена LPL (на 17% снижается концентрация ОХС, на 21% – ТГ, на 14% – ЛПВП, на 16% – ЛПНП, на 8% – глюкозы).*

Заключение. *Таким образом, исследование полиморфных маркеров генов ApoE и LPL может быть использовано в качестве прогностического теста у лиц с избыточной массой тела и для разработки персонализированной диетотерапии у больных с ожирением.*

Ключевые слова: *ожирение, диетотерапия, липиды, полиморфизм.*

The polymorphisms of apolipoprotein E and lipoprotein lipase genes in evaluating the effectiveness of the hypocaloric standard diet in obese patients

O. O. Chernyak, T. B. Sentsova, I. V. Vorozhko, V. A. Tutelian, K. M. Gapparova
Scientific Research Institute of Nutrition, Moscow, Russia

Abstract

Aim. *Aim of the study is to evaluate the effectiveness of the hypocaloric standard diet therapy for various polymorphic variations of lipoprotein lipase (LPL) and apolipoprotein E (ApoE) genes in obese patients.*

Materials and methods. *The study involved 110 obese patients with different allelic variants of ApoE and LPL genes. Lipid metabolism evaluation and analysis of ε2, ε3, ε4 polymorphic alleles of ApoE gene and Ser447Ter of LPL gene using polymerase chain reaction are performed. The concentrations of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low density lipoproteins (LDL), high density lipoproteins (HDL) are measured by turbidimetry and spectrophotometry by using an automatic analyzer ConeLab60i (Finland).*

Results. *We concluded that the effectiveness of dietary intervention in lipid and carbohydrate metabolism disturbances in obese patients significantly higher in ε3/ε3 genotype of ApoE gene (19% reduced TC, 18% – TG, 17% – LDL, 20% – HDL, 7% – glucose), ε2/ε3 genotype of ApoE gene (20% reduced TC, 23% – TG, 15% – HDL) and in Ser447Ser genotype of LPL gene (17% reduced TC, 21% – TG, 14% – HDL, 16% – of LDL, 8% – glucose).*

Conclusion. *Thus, the definition of ApoE and LPL gene polymorphisms can be used as a prognostic test in patients with an overweight and for developing of a personalized diet therapy in obese patients.*

Keywords: *obesity, diet, lipids, polymorphism.*

Введение

На сегодняшний день ожирение является одним из самых распространенных хронических заболеваний: по данным Всемирной организации здравоохранения в мире к началу XXI века от избыточной массы тела страдают около 30% населения. Наиболее значимые заболевания, ассоциированные с ожирением, – сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания, обуславливают высокие показатели потери трудоспособности и преждевременной смертности в развитых странах [1–3].

В настоящее время основным общепризнанным методом лечения ожирения является диетотерапия [4]. Однако стандартизированный подход к оценке эффективности диетотерапии не учитывает индивидуальных особенностей генома, протеома и метаболома больного, что не соответствует принципам персонализированной медицины.

Так как персонализированная медицина базируется на клинических, генетических особенностях каждого пациента, то, используя междисциплинарные, интегрированные технологии, создаются предпосылки для раскрытия молекулярных механизмов заболевания [5, 6].

Важным практическим аспектом является тот факт, что исследование молекулярных, генетических и биохимических путей регуляции энергетического обмена позволять раскрыть механизмы развития ожирения, а также разработать персонализированные подходы к диетотерапии, направленные на поддержание динамического равновесия и адаптационного потенциала организма [7].

Анализ клинических работ по изучению генной регуляции энергетического метаболизма у больных с ожирением показал чрезвычайную сложность механизмов, которые контролируют белково-метаболические взаимодействия. Многочисленными исследованиями доказано, что развитие алиментарно-зависимых заболеваний обусловлено суммарным вкладом измененных активностей различных генов [8–10]. Согласно этой теории, фенотипические проявления генетического компонента в развитии ожирения могут возникнуть при наличии провоцирующего фактора внешней среды, макро- и микронутриентов пищи, что обуславливает актуальность изучения как алиментарных, так и наследственных триггеров ожирения [8, 11].

В связи с этим представляется актуальным исследование генов, регулирующих механизмы энергетического метаболизма, в частности такие, как ген аполипопротеина Е (ApoE) и ген липопротеинлипазы (LPL) [12].

Цель работы

Оценка эффективности стандартной гипокалорийной диетотерапии при различных полиморфных вариациях генов ApoE и LPL у больных с ожирением.

Материалы и методы

Было обследовано 110 больных ожирением в возрасте от 18 до 66 лет (29 мужчин и 81 женщина, средний возраст которых составил 39,8 ± 3,28 лет), находящихся на лечении в отделении профилактической и реабилитационной диетологии ФГБНУ «НИИ питания». Группу контроля составили 25 здоровых лиц в возрасте от 7 до 57 лет (11 мужчин и 14 женщин), посещавшие Клинику ФГБНУ «НИИ питания» с целью диспансерного обследования.

Всем пациентам проводились физикальное и антропометрическое исследование: определяли рост, массу тела с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ).

Состояние липидного обмена включало определение концентрации общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) при помощи методов турбидиметрии и спектрофотометрии на автоматическом анализаторе ConeLab60i (Финляндия). Анализ полиморфных аллелей ε2, ε3, ε4 гена ApoE и Ser/Ter гена LPL 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» (Россия).

Обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ SPSS (США). При анализе определяли средние значения признака (М), стандартные ошибки среднего (м). Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента 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.

Проведение исследования одобрено Комитетом по этике ФГБНУ «НИИ питания» (протокол № 9 от 25 января 2012 года) и выполнено в рамках НИР ФГБНУ «НИИ питания» №133 «Разработка системы биомаркеров нарушения метаболизма и персонификация дието- и фармакотерапии при ожирении у детей и взрослых».

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования распределения частот полиморфных маркеров ε2, ε3, ε4 гена ApoE и Ser447Ter гена LPL у больных с ожирением по сравнению с контрольной группой представлены в таблице 1.

Сравнительный анализ распределения генотипов вывил, что частота встречаемости генотипа

Таблица 1. Распределение частот полиморфизмов генов LPL и ApoE у больных с ожирением

Генотипы	Больные с ожирением		Контрольная группа		X^2	p
	Абс	Частота	Абс	Частота		
Полиморфные варианты гена ApoE						
ε3/ε3	62	0,56	21	0,84	5,46	0,02
ε2/ε3	24	0,22	1	0,04	3,19	0,07
ε2/ε2	14	0,13	0	0,00	2,31	0,13
ε3/ε4	10	0,09	3	0,12	0,02	0,90
ε4/ε4	0	0,00	0	0,00	0,01	0,99
ε2/ε4	0	0,04	0	0,00	0,10	0,75
	N = 110		N = 25			
Полиморфные варианты гена LPL						
Ser/Ser	94	0,85	23	0,92	0,30	0,59
Ser/Ter	16	0,15	2	0,08	0,30	0,59
Ter/Ter	0	0,00	0	0,00	0,01	0,99
	N = 110		N = 25			

Примечание: Абс – абсолютное значение; ApoE – аполипопротеин Е; LPL – липопротеинлипаза.

«дикого типа» ε3/ε3 у больных ожирением ниже по сравнению с контрольной группой (0,56 и 0,84 соответственно, $p<0,05$). Наблюдаемое распределение демонстрирует, что у больных ожирением чаще выявляются полиморфные аллели гена ApoE. С другой стороны, при исследовании полиморфных маркеров гена LPL достоверных различий с контрольной группой не было выявлено. В связи с этим представляется актуальным изучение эффективности стандартного варианта гипокалорийной диеты у больных ожирением с различными генотипами генов ApoE и LPL для коррекции дислипидемии. После использования стандартного варианта гипокалорийной диеты больным с ожирением была проведена оценка динамики биохимических показателей крови, результаты которого представлены в таблице 2 и 3.

Установлено, что при проведении диетотерапии у носителей генотипа «дикого типа» ε3/ε3 гена ApoE на 19% снизился уровень ОХС, на 18% – ТГ, на 17% – ЛПНП, на 20% – ЛПВП. У больных с генотипом ε2/ε3 гена ApoE отмечалось снижение на 20% содержания ОХС, на 23% – ТГ и на 15% – ЛПВП. При исследовании динамики липидного состава крови у носителей гомозиготного генотипа ε2/ε2 было выявлено снижение содержания ЛПВП на 20%, что является неблагоприятным прогностическим фактором. Наличие генотипа ε3/ε4 было сопряжено со снижением на 29% уровня ТГ на фоне диетотерапии.

При изучении динамики биохимических показателей крови на фоне гипокалорийной диетотерапии у больных ожирением при различных полиморфных вариациях гена LPL выявлено, что максимальный выраженный положительный эффект от диетотерапии у больных с ожирением наблюдался при полиморфном варианте Ser/Ser гена LPL, выражавшийся в снижении на 17% концентрации ОХС, на 21% – ТГ, на 14% – ЛПВП, на 16% – ЛПНП.

На основании полученных данных можно заключить, что эффективность диетотерапии при

Таблица 2. Динамика биохимических показателей метаболизма у носителей полиморфных вариантов гена ApoE, больных ожирением, в процессе диетотерапии (M ± м)

Генотип		Общий холестерин (ммоль/л)	Триглицериды (ммоль/л)	Липопротеины высокой плотности (ммоль/л)	Липопротеины низкой плотности (ммоль/л)
1. ε3/ε3 (n = 62)	До	5,88 ± 0,24	1,70 ± 0,12	1,38 ± 0,08	3,86 ± 0,22
	После	4,74 ± 0,21	1,37 ± 0,13	1,12 ± 0,09	3,06 ± 0,17
2. ε2/ε2 (n = 14)	До	4,76 ± 0,31	1,62 ± 0,24	1,37 ± 0,14	2,77 ± 0,27
	После	4,41 ± 0,26	1,35 ± 0,14	1,16 ± 0,10	2,73 ± 0,20
3. ε2/ε3 (n = 24)	До	6,09 ± 0,38	1,94 ± 0,32	1,51 ± 0,16	3,86 ± 0,37
	После	4,84 ± 0,45	1,44 ± 0,16	1,26 ± 0,16	3,02 ± 0,41
4. ε3/ε4 (n = 10)	До	5,26 ± 1,32	1,46 ± 0,27	1,20 ± 0,11	3,47 ± 0,92
	После	3,08 ± 0,55	1,13 ± 0,25	0,99 ± 0,10	1,62 ± 0,36
P1		**<0,001**	**<0,001**	**<0,0001**	**<0,001**
P2		**>0,05**	**>0,05**	**<0,05**	**>0,05**
P3		**<0,01**	**<0,01**	**<0,005**	**>0,05**
P4		**>0,05**	**<0,005**	**>0,05**	**>0,05**

Таблица 3. Динамика биохимических показателей метаболизма у носителей полиморфных вариантов генов LPL, больных ожирением, в процессе диетотерапии (M ± м)

Генотип		Общий холестерин (ммоль/л)	Триглицериды (ммоль/л)	Липопротеины высокой плотности (ммоль/л)	Липопротеины низкой плотности (ммоль/л)
1. Ser/Ser	До	5,67 ± 0,19	1,79 ± 0,13	1,32 ± 0,05	3,58 ± 0,16
	После	4,69 ± 0,20	1,41 ± 0,08	1,13 ± 0,05	2,99 ± 0,18
2. Ser/Ter	До	5,86 ± 0,57	1,81 ± 0,24	1,33 ± 0,15	3,77 ± 0,50
	После	4,77 ± 0,39	1,21 ± 0,16	1,26 ± 0,17	3,14 ± 0,30
P1		**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**	**<0,0001**
P2		>0,05	>0,05	**<0,005**	>0,05

нарушении липидного обмена у больных с ожирением значительно выше у носителей генотипов ε3/ε3, ε2/ε3 гена ApoE и Ser447Ser гена LPL. Таким образом, исследование полиморфных маркеров генов ApoE и LPL может быть использовано в качестве прогностического теста у лиц с избыточной массой тела и для разработки персонализированной диетотерапии у больных с ожирением.

Список литературы

1. *American Academy of Pediatrics, Committee on Public Education. Children, adolescents, and television. Pediatrics. 2001;107:423–26.*
2. *Raitakari OT, Juonala M, Viikari JS. Obesity in childhood and vascular changes in adulthood: insights into Cardiovascular Risk in Young Finns Study. International Journal of Obesity (London). 2005;29(2):101–4.*
3. *Frьbbeck G, Gymez-Ambrosi J, Muruzбbal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. Am. J. Physiol. Endocrinol Metab. 2001;280(6):827–47.*
4. *Butrova CA, Dzgoeva FH. Current therapy for obesity. RMJ. 2005;13(2):96–9. Russian (Бутрова СА, Дзгоева ФХ. Современная терапия ожирения. РМЖ. 2005;13(2):96–9).*
5. *Chan IS, Ginsburg GS. Personalized medicine: progress and promise. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2011;12:217–44.*
6. *El-Sayed MJS, Froguel P. From obesity genetics to the future of personalized obesity therapy. Nat Rev Endocrinol. 2013;9(7):402–13.*
7. *Dmitriev AN, Perminov LR. Diagnostic criteria presimptomatic (premorbid) stage of metabolic syndrome. Obesity and Metabolism. 2010;4:24–8. Russian (Дмитриев АН, Перминова ЛР. Критерий диагностики досимптоматической (преморбидной) стадии метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2010;4:24–8).*
8. *Bragazzi NL. Situating nutri-ethics at the junction of nutrigenomics and nutriproteomics in postgenomics medicine. Curr Pharmacogenomics Person Med. 2013;11(2):162–6.*
9. *Garver WS, Newman SB, Gonzales-Pacheco DM, Castillo JJ, Jelinek D, Heidenreich RA, Orlando RA. The genetics of childhood obesity and interaction with dietary macronutrients. Genes Nutr. 2013;8(3):271–87.*
10. *Hashmi S, Wang Y, Parhar RS, Collison KS, Conca W, Al-Mohanna F, Gaugler R. AC. elegans model to study human metabolic regulation. Nutr Metab.2013;10(1):31.*
11. *Interventions on diet and physical activity: what works: summary report. Geneva, World Health Organization. 2009.*
12. *Melnichenko GA, Romantsova TE. Ed. II Dedov, GA Melnichenko. Obesity: Medical News Agency. 2006:456. Russian (Мельниченко ГА, Романцова ТЕ. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. Ожирение: Медицинское информационное агентство. 2006:456).*