

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА *RS1801282* С РАЗЛИЧНЫМИ КОМПОНЕНТАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Т.В. Еременко, С.М. Котова, И.Ю. Матезиус, Ф.К. Хетагурова, Ф.М. Радугин

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Еременко Т.В., Котова С.М., Матезиус И.Ю., и др. Ассоциация полиморфизма *rs1801282* с различными компонентами метаболического синдрома // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10. – № 2. – С. 39–43. doi: 10.17816/mechnikov201810239-43

Поступила в редакцию: 20.04.2018

Принята к печати: 01.06.2018

♦ **Целью** работы было изучить ассоциацию носительства полиморфизма *rs1801282* гена *PPARγ* с различными компонентами метаболического синдрома (МС). **Методы.** Обследовано 145 пациентов с впервые выявленным МС. Всем больным проводили клиническое обследование, включавшее общеклинические, лабораторные и инструментальные методы, а также определяли наличие полиморфизма *rs1801282* гена *PPARγ*. **Результаты.** В группе пациентов с полиморфизмом *rs1801282* в сравнении с остальными пациентами реже наблюдалась гипергликемия, частота составила 53,8 и 79,8 % соответственно ($p = 0,005$). Также выявлено снижение случаев артериальной гипертензии при носительстве полиморфного аллеля: повышение артериального давления зарегистрировано у 70,6 % носителей полиморфизма *rs1801282* и у 96,2 % при диком типе *PPARγ* ($p < 0,001$). При анализе липидограммы отмечены более высокие уровни холестерина и триглицеридов в группе пациентов с полиморфизмом *rs1801282* ($p < 0,001$). **Заключение.** Результаты исследования указывают на определенную взаимосвязь между полиморфизмом *rs1801282* и проявлениями основных компонентов метаболического синдрома, заключающимися в увеличении тяжести дислипидемии, а также уменьшении случаев гипергликемии и артериальной гипертензии.

♦ **Ключевые слова:** метаболический синдром; полиморфизм; *rs1801282*; *PPARγ*; сахарный диабет; инсулинорезистентность; артериальная гипертензия; дислипидемия.

ASSOCIATION OF POLIMORPHISM *RS1801282* WITH DIFFERENT COMPONENTS OF THE METABOLIC SYNDROME

T.V. Eremenko, S.M. Kotova, I.Yu. Matezius, F.K. Khetagurova, F.M. Radugin

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Eremenko TV, Kotova SM, Matezius IYu, et al. Association of polymorphism *rs1801282* with different components of the metabolic syndrome. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018;10(2):39-43. doi: 10.17816/mechnikov201810239-43

Received: 20.04.2018

Accepted: 01.06.2018

♦ **Objective.** To study the association of polymorphism *rs1801282* of the *PPARγ* gene with different components of metabolic syndrome (MS). **Materials and methods.** 145 subjects with newly diagnosed MS were examined. All subjects underwent a clinical examination, including general clinical, laboratory and instrumental methods; presence of polymorphism *rs1801282* of the *PPARγ* gene was also determined. **Results.** In the group of subjects with *rs1801282* polymorphism, hyperglycemia was observed less frequently compared with the rest of subjects the incidence was 53.8% and 79.8% cases respectively ($p = 0.005$). A decrease in the risk of arterial hypertension was also observed in subjects with polymorphic allele: an increase in blood pressure was noted in 70.6% of *rs1801282* group and 96.2% for wild type *PPARγ* ($p < 0.001$). When analyzing levels of triglycerides and high-density lipoproteins, an increase in these parameters was noted in the group of subjects with *rs1801282* polymorphism. **Conclusion.** The results of the study indicate the association of *rs1801282* polymorphism in subjects with metabolic syndrome with a number of clinical features of the disease, dyslipidemia and a reduction of the risk of hyperglycemia and hypertension.

♦ **Keywords:** metabolic syndrome; polymorphism; *rs1801282*; *PPARγ*; diabetes mellitus; insulin resistance; arterial hypertension; dyslipidemia.

Введение

Метаболический синдром (МС) является актуальной проблемой современной медицины. Для этого заболевания характерна полиорганность поражения. Каждая из составляющих МС может существенно влиять на продолжительность и качество жизни человека. МС, как междисциплинарная проблема, привлекает специалистов различного профиля: терапевтов, кардиологов, эндокринологов и др. Но, несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последние годы в лечении МС, частота заболевания продолжает неуклонно повышаться, что свидетельствует о существовании ряда нерешенных проблем, в первую очередь касающихся этиопатогенеза заболевания. В последние десятилетия внимание ученых привлечено к молекулярно-генетическим аспектам проблемы. Доказано, что в развитии и прогрессировании артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) 2-го типа, ожирения существенная роль отводится инсулинорезистентности. Установлено, что во всех этих процессах принимает участие сравнительно недавно открытый рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, гамма (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ)). Он инициирует или ускоряет транскрипцию одних генов и тормозит транскрипцию других.

Таким образом, представляется целесообразным изучение влияния полиморфных вариантов этих белковых структур, в том числе описанного полиморфизма (*Pro12Ala*, *rs1801282*), на особенности проявлений основных компонентов МС [1].

Материал и методы исследования

Обследовано 145 пациентов с впервые установленным диагнозом метаболического синдрома. Набор пациентов проводился на базе клиники эндокринологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова. Всем больным проведено обследование, включавшее сбор анамнеза, общеклинические (измерение роста, веса, окружности талии, подсчет индекса массы тела (ИМТ)), лабораторные (определение натощаковой и постпрандиальной гликемии, уровней инсулина, липидов крови, расчет индекса инсулинорезистентности HOMA-IR) и инструментальные методы (суточное мониторирование артериального давления). В рамках исследования у всех пациентов выполня-

ли генотипирование полиморфизма *rs1801282* стандартным методом: применяли амплификацию фрагментов ДНК методом полимеразной цепной реакции с использованием специфических праймеров, анализ продуктов проводили после электрофореза с полиакриламидным гелем.

Диагноз метаболического синдрома устанавливали на основании совместных критериев Международной федерации диабета, Национального института сердца, легких и крови, Американской кардиологической ассоциации, Всемирной кардиологической федерации, Международного общества атеросклероза и Международной ассоциации по изучению ожирения, опубликованных в 2009 г. [2]. Согласно этим критериям диагноз подтверждали при одновременном наличии трех и более критериев из нижеследующих:

- окружность талии ≥ 94 см у мужчин, ≥ 80 см у женщин (значения взяты для европеоидов);
- триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л или гиполипидемическая терапия;
- липопротеины высокой плотности (ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин, $< 1,3$ ммоль/л у женщин;
- глюкоза плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или сахароснижающая терапия;
- артериальная гипертензия: САД ≥ 130 и/или ДАД ≥ 85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия.

Статистическую обработку проводили с использованием непараметрических методов (критерий Манна – Уитни, χ^2 с поправкой Йетса, точный критерий Фишера). Описательная статистика представлена с указанием медианы и первой и третьей квартилей: Me [Q₁; Q₃]. Статистическую обработку осуществляли с использованием программы Statistica 8.0.

Результаты и их обсуждение

У 26 из 145 (17,9 %) обследованных пациентов был выявлен полиморфизм *rs1801282* (у 19 (13,1 %) в гетерозиготном положении, у 7 (4,8 %) — в гомозиготном). Больные с полиморфными вариантами гена и без них имели сходные демографические характеристики (табл. 1).

Общее количество компонентов МС среди пациентов с полиморфизмом *rs1801282* и без него было сходным, показатель составил по группам 4 [3; 5] и 4 [4; 5] ($p = 0,172$, критерий Манна – Уитни), однако отмечены различия по их составу. Так, обнаружено, что в группе

пациентов с полиморфизмом *rs1801282* в сравнении с остальными пациентами реже наблюдается гипергликемия как компонент метаболического синдрома (она встречалась у 14 из 26 (53,8 %) больных в группе с полиморфизмом, тогда как у лиц с диким типом — у 95 пациентов из 119 (79,8 %), $p = 0,005$, критерий χ^2 с поправкой Йетса). Также среди носителей полиморфного аллеля меньше пациентов страдало артериальной гипертензией (17 из 26 (70,6 %))

в сравнении с популяцией больных с диким типом *PPAR γ* (114 из 119 (96,2 %), $p < 0,001$, точный критерий Фишера). Статистически значимых различий по остальным компонентам МС при данном анализе не получено, несмотря на наличие тенденции к увеличению доли пациентов с дислипидемиями в группе пациентов с полиморфизмом *rs1801282* (табл. 2).

В табл. 3 представлено распределение обследованных пациентов по состоянию углеводного

Таблица 1 / Table 1

Демографическая характеристика обследованных пациентов в зависимости от наличия полиморфизма *rs1801282*
Demographic characteristics of the examined patients depending on the presence of polymorphism *rs1801282* and wild genotype

Пациенты		Носители полиморфизма <i>rs1801282</i> $n = 26$	С диким генотипом <i>PPARγ</i> $n = 119$	p
Пол	мужской	12/26	75/119	0,170*
	женский	14/26	44/119	
Возраст, лет		53 [43; 60]	52 [49; 57]	0,895**

Примечание: * при сравнении двух групп с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса; ** при сравнении двух групп с использованием критерия Манна – Уитни.

Таблица 2 / Table 2

Доли пациентов с различными компонентами метаболического синдрома в группах пациентов с полиморфизмом *rs1801282* и с диким типом *PPAR γ*

Proportion of the patients with different components of the metabolic syndrome in patient groups with polymorphism *rs1801282* and wild genotype *PPAR γ*

Компоненты метаболического синдрома	Пациенты — носители полиморфизма <i>rs1801282</i> $n = 26$	Пациенты с диким генотипом <i>PPARγ</i> $n = 119$	p
Ожирение	23 (88,5 %)	96 (80,7 %)	0,414*
Гипертриглицеридемия	26 (100,0 %)	103 (86,6 %)	0,077*
Гипергликемия	13 (50,0 %)	94 (79,0 %)	0,005**
Артериальная гипертензия	17 (65,4 %)	114 (95,8 %)	< 0,001*
Удалить графу			

Примечание: * при сравнении двух групп с использованием точного критерия Фишера, ** то же с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса.

Таблица 3 / Table 3

Состояние углеводного обмена у пациентов с полиморфизмом *rs1801282* и с диким генотипом *PPAR γ*
The state of carbohydrate metabolism in patients with polymorphism *rs1801282* and wild genotype *PPAR γ*

Состояние углеводного обмена	Пациенты — носители полиморфизма <i>rs1801282</i> $n = 26$	Пациенты с диким генотипом <i>PPARγ</i> $n = 119$
Нормогликемия	12 (46,2 %)	24 (20,2 %)
Нарушенная толерантность к глюкозе	9 (34,6 %)	58 (48,7 %)
Сахарный диабет 2-го типа	5 (19,2 %)	37 (31,1 %)

Таблица 4 / Table 4

Основные показатели лабораторного и инструментального обследования пациентов в зависимости от наличия полиморфизма *rs1801282*

The main indicators of laboratory and instrumental examination of patients depending on presence of polymorphism *rs1801282* and wild genotype

Показатели	Пациенты — носители полиморфизма <i>rs1801282</i> <i>n</i> = 26	Пациенты с диким генотипом <i>PPARγ</i> <i>n</i> = 119	<i>p</i> *
Индекс массы тела, кг/м ²	35 [34; 36]	34 [32; 35]	0,088
Окружность талии, см	97,5 [94; 101]	98 [94; 104]	0,338
Уровень гликемии натощак, ммоль/л	5,6 [5,1; 6,0]	6,5 [5,8; 8,2]	< 0,001
Уровень инсулина натощак, мкЕд/мл	15 [10; 18]	29 [26; 32]	< 0,001
Индекс НОМА-IR	3,33 [2,84; 4,16]	8,51 [6,96; 10,75]	< 0,001
Уровень холестерина, ммоль/л	7,8 [6,6; 8,6]	6,6 [6,2; 7,1]	< 0,001
Уровень триглицеридов, ммоль/л	4 [3,3; 5,1]	2,2 [1,8; 2,6]	< 0,001
Систолическое АД (среднесуточное), мм рт. ст.	137 [127; 144]	143 [139; 148]	< 0,001
Диастолическое АД (среднесуточное), мм рт. ст.	77 [73; 80]	82 [79; 87]	< 0,001

Примечание: * при сравнении двух групп с использованием критерия Манна – Уитни.

статуса в зависимости от установленного полиморфизма.

Представленные данные свидетельствуют о меньшей распространенности нарушений углеводного обмена в группе пациентов с наличием полиморфизма *rs1801282* *PPARγ*.

Сравнительный анализ основных компонентов МС в группах наблюдения представлен в табл. 4.

Из приведенной таблицы видно, что пациенты — носители полиморфизма *rs1801282* в сравнении с остальными пациентами имели более низкие показатели гликемии и инсулинемии, низкие значения индекса НОМА-IR, что может свидетельствовать о протективном эффекте полиморфизма *rs1801282* в отношении развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа. Также отмечено, что в этой группе средние показатели систолического и диастолического АД были достоверно ниже, чем у пациентов с диким генотипом *PPARγ*. Однако в этой когорте пациентов отмечались более высокие уровни холестерина и триглицеридов.

В ряде работ, посвященных изучению полиморфизма *rs1801282*, показано, что генотипы *Pro/Ala* и *Ala/Ala* ассоциированы со снижением риска развития сахарного диабета 2-го типа, менее выраженной инсулинорезистентностью и большим ИМТ [3–5]. Однако

данный вывод не подтверждается в некоторых других этнических популяциях [6]. Полученные нами результаты демонстрируют выраженную взаимосвязь частоты ряда компонентов МС (гипергликемия, дислипидемия, артериальная гипертензия) с носительством полиморфизма *rs1801282*.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о наличии определенных особенностей основных компонентов метаболического синдрома у пациентов в зависимости от полиморфизма *rs1801282*. Так, у пациентов с полиморфизмом *rs1801282* отмечены более выраженные негативные изменения липидного профиля, в то время как изменения углеводного обмена и степени инсулинорезистентности для данной группы больных менее характерны.

Литература

1. Lehrke M, Lazar M. The many faces of *PPARγ*. *Cell*. 2005;123:993-999. doi: 10.1016/j.cell.2005.11.026.
2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World

- Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the study of Obesity *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645. doi: 10.1161/circulationaha.109.192644.
3. Chistiakov DA, Potapov VA, Khodirev DS, et al. The PPARgamma Pro12Ala variant is associated with insulin sensitivity in Russian normoglycaemic and type 2 diabetic subjects. *Diab Vasc Dis Res*. 2010;7(1):56-62. doi: 10.1177/1479164109347689.
 4. Huguenin CV, Rosa G. The Ala allele in the *PPAR- γ 2* gene is associated with reduced risk of type 2 diabetes mellitus in Caucasians and improved insulin sensitivity in overweight subjects. *Br J Nutr*. 2010;104(4):488-497. doi: 10.1017/s0007114510000851.
 5. Galbete C, Toledo E, Martinez-Gonzalez MA, et al. Pro12Ala variant of the *PPARG2* gene increases body mass index: An updated meta-analysis encompassing 49,092 subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(7):1486-1495. doi: 10.1002/oby.20150.
 6. Montagnana M, Fava C, Nilsson PM, et al. The Pro12Ala polymorphism of the *PPARG* gene is not associated with the metabolic syndrome in an urban population of middle-aged Swedish individuals. *Diabet Med*. 2008;25(8):902-908. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02510.x.

♦ Адрес автора для переписки (*Information about the author*)

Татьяна Викторовна Еременко / *Tatiana V. Eremenko*

Тел. / Tel.: +7(911)9242774

E-mail: Tatyana.Eremenko@szgmu.ru