

УДК 616-008.9

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ И СКЛОННОСТИ К ОЖИРЕНИЮ У СТУДЕНТОВ

Комарова Л.Н., Ляпунова Е.Р., Котляров А.А., Витковская Е.И.

Обнинский институт атомной энергетики, филиал НИЯУ МИФИ, Обнинск,

e-mail: komarova_1411@mail.ru

В статье рассмотрены особенности полиморфизма гена ассоциированного с жировой массой FTO, свидетельствующего о генетической предрасположенности к ожирению у студентов разного возраста. Изучен липидный профиль обследуемых лиц (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности и индекс атерогенности). Эти исследования позволяют диагностировать на ранних стадиях развитие ожирения у студентов, наличие у них генетической предрасположенности к данному заболеванию.

Ключевые слова: ожирение, полиморфизм, гены, индекс массы тела, липидный профиль, полимеразно-цепная реакция

DETERMINATION OF LIPID PROFILE AND PROPENSITY TO OBESITY IN STUDENTS

Komarova L.N., Lyapunova E.R., Kotlyarov A.A., Vitkovskaya E.I.

Obninsk Institute atomic energy, branch of NRNU MEPhI, Obninsk,

e-mail: komarova_1411@mail.ru

In the article the peculiarities of polymorphism a gene associated with fat mass FTO, indicating a genetic predisposition to obesity at students of different age groups. The lipid profile of respondents (total cholesterol, cholesterol of low density lipoproteins and atherogenic index) is studied. These studies will allow to diagnose in the early stages of the development of obesity in students, that they have a genetic predisposition to the disease.

Keywords: obesity, polymorphism, genes, body mass index, lipid profile, polymerase-chain reaction

По данным Всемирной организации здравоохранения ожирение является серьезной медико-социальной проблемой, актуальность которой связана с его высокой распространенностью. Около 30% населения планеты страдают ожирением [7]. В России в среднем 30% людей имеют ожирение и 25% избыточную массу тела.

Пациенты с ожирением имеют повышенный риск развития сахарного диабета второго типа, артериальной гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний, смертность от которых является самой высокой в развитых странах. Растущая заболеваемость населения увеличивает расходы на медицинскую помощь, приводит к сокращению продолжительности и ухудшению качества жизни людей. Ожирение все больше обозначается как социально значимое заболевание. В последнее время большое внимание уделяется проблеме ожирения среди пациентов юношеского возраста. Доказано, что после 18 лет повышение массы тела на 10 кг и более сопровождается значимым увеличением частоты смертности, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний. У лиц до 35 лет с ИМТ более 40 летальность увеличивается в 12 раз. С ростом ИМТ затраты на лечение всех болезней в целом возрастают в геометрической прогрессии. Особенно настораживает экспертов тенденция к увеличению избыточного веса среди детей и подростков,

что в перспективе грозит обвальным ростом частоты заболеваний, обусловленных осложнениями от ожирения.

Поэтому раннее выявление ожирения и наследственной предрасположенности к нему является важным для здоровья каждого человека [2, 5].

Кроме того, многие исследователи считают, что причиной развития ожирения являются средовые факторы риска, связанные с изменением характера питания и физической активности, которые могут реализовываться только на фоне генетических факторов [3, 4].

В связи с этим большой интерес представляет идентификация генов-кандидатов ожирения. При обследовании детей и взрослых в различных популяциях выявлено более 100 генетических полиморфизмов, связанных с этим заболеванием [8]. Так, показана выраженная ассоциация полиморфизма гена FTO с увеличением индекса массы тела (ИМТ), жировой массы, отсутствием чувства насыщения пищей и повышением (в 1,5–2 раза) риска развития ожирения [8]. Наиболее тесная связь установлена между ожирением и полиморфизмом этого гена в европейской, японской и мексиканской популяциях. Частота встречаемости мутантного аллеля FTO составляет 46–51% среди жителей Западной и Центральной Европы, Западной Африки и только 16% – в Китае

[10]. Ключевыми регуляторами обмена липидов являются рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)). В клетках человека PPAR активно участвуют в углеводном и липидном обмене [9]. Ген PPAR γ кодирует рецептор PPAR γ , который вовлечен в контроль экспрессии генов, участвующих в регуляции обмена жирных кислот и адипогенезе. Мутация в гене PPAR γ вызывает изменение рецептора PPAR γ 2, что проявляется нарушением обмена жирных кислот с развитием инсулинорезистентности, дислипидемии, гипертензии, увеличением массы тела и нарушением гомеостаза глюкозы. Наиболее изученным полиморфизмом гена PPAR γ является Pro12Ala полиморфизм (rs1801282), который был открыт в 1997 году [8]. На сегодняшний день известны еще несколько генетических вариантов PPAR γ , однако, встречаются они гораздо реже. Преобладание вариаций Ala аллеля колеблется от 4 % у азиатского и до 20–26 % у европейского [8] населения.

Проблема генетического полиморфизма ДНК является одной из актуальнейших проблем в современной медицинской генетике. В связи с этим, количество исследований, связанных с анализом генетической предрасположенности, интенсивно увеличивается [1]. Таким образом, исследование генетических полиморфизмов, ассоциированных с уровнем липидов в крови, является практически важным. На основании аллельного профиля генов-кандидатов возможно выявлять наследственные особенности спектра липидов у конкретного человека, а, следовательно, определить предрасположенности человека к определенным болезням, связанным с нарушением липидного обмена.

Целью данной работы было выявление изменений липидного обмена у студентов и определения возможной генетической предрасположенности к ожирению методом полимеразно-цепной реакции.

Материалы и методы исследования

Для анализа на полиморфность генов предрасположенности к ожирению было обследовано 93 студента разного возраста ИАТЭ НИЯУ МИФИ. Перед проведением анализа у всех обследуемых лиц провели антропометрические измерения. У студентов измеряли рост, вес и, исходя из этих данных, для каждого рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}. \quad (1)$$

Величина ИМТ прямо коррелирует с количеством жира в организме, т. е со степенью ожирения. Но только по значению ИМТ невозможно дифференцировать ожирение от увеличения массы тела за счет мускулатуры и отеков.

Как высокие, так и низкие значения ИМТ связаны с риском для здоровья. При низких ИМТ воз-

растает риск развития инфекционных заболеваний и заболеваний ЖКТ. При высоких значениях ИМТ, характеризующих ожирение, увеличивается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, гипертензии, сахарного диабета 2-го типа.

Для уточнения значения ИМТ у всех обследуемых лиц определили тип распределения жира в организме. Для этого измерили окружность талии и обхват бедер. Отношение окружность талии к обхвату бедер является простым методом характеристики распределения жира в организме человека. Оно увеличивается с возрастом и у лиц с выраженным ожирением, и предрасположенным к нему.

Расчет соотношения окружности талии и обхвата бедер характеризует локализацию преимущественного отложения жира и тип ожирения [7]. В зависимости от конкретного значения индекса талия/бедро выделяют три типа распределения жировой ткани в организме человека: андройдный (мужской), гиноидный (женский) и промежуточный. Андройдный тип является наиболее опасным типом распределения жира, повышая риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, дислипидемии. Индекс талия/бедро при этом типе составляет для мужчин более 0,90, для женщин более 0,85.

У всех обследуемых лиц был определен липидный профиль, который позволяет определить отклонения в липидном обмене организма. В состав липидного профиля входят: общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и триглицериды [6]. Из полученных данных был рассчитан коэффициент атерогенности, показатель, характеризующий соотношение атерогенных (ЛПНП) и антиатерогенных (ЛПВП) фракций липидов. Индекс атерогенности (ИА), на основании которого классифицируют дислипидотемию (ДЛП), рассчитывали по формуле [4]:

$$\text{ИА} = (\text{ОХ} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}. \quad (2)$$

Для исследования на генетическую предрасположенность студентов к ожирению нами были выбраны следующие маркеры: ген ассоциированный с жировой массой FTO. Выделение ДНК производили из цельной крови с использованием метода «ДНК-ЭКСТРАН-1», как наиболее эффективного, с выходом ДНК 10-20 мг из 300 мкл цельной крови. Полиморфизм генов оценивали путем ПЦР-анализа в режиме реального времени. По результатам ПЦР-анализа можно было определить: нормальный вариант полиморфизма генов (мутация отсутствует), мутация в гетерозиготной форме (в одном из парных генов), мутация в гомозиготной форме (в обоих парных генах).

Результаты исследования и их обсуждение

Для оценки соотношения веса и роста человека у всех обследуемых лиц рассчитывали индекс массы тела по формуле (1). Формула ИМТ учитывает увеличение массы тела при увеличении роста и пригодна для характеристики пищевого статуса и диагностики ожирения (нарушения липидного обмена). Рассчитав индекс массы тела, определяли степень ожирения.

Величина ИМТ прямо коррелирует с количеством жира в организме. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Определение индекса массы тела

ИМТ	Дефицит < 18,5	Норма 18,5-24,9	Избыточная масса тела 25,0-29,9	Ожирение 1 ст. 30,0-34,9
Кол-во студентов, %	14,9	72,3	8,5	4,3

Как видно из результатов обследования большая часть обследуемых лиц – это 72,3% студентов имеют нормальную массу тела, избыточную массу тела имеет 8,5% от всех обследуемых лиц. 14,9% студентов имеют дефицит массы тела, у них также можно предположить наличие нарушения липидного обмена. То же самое можно сказать о тех, кто по результатам обследования имеет ожирение 1 степени, что составляет 4,3% от всех обследуемых лиц. В связи с этим у них можно предположить наличие нарушения липидного обмена, но только по значению ИМТ невозможно дифференцировать нарушения липидного обмена. Поэтому следующими этапами исследования было определение распределения жира в организме и липидного профиля студентов.

Оказалось, что 13% обследуемых лиц имеет андронидный тип распределения жира. Он является наиболее опасным для здоро-

вья человека, повышая риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа и нарушения липидного обмена. Причем данный тип распределения жира в организме коррелирует с избыточной массой тела и ожирением 1 степени. 72% обследуемых лиц имеет гиноидный тип распределения жира в организме, что является наиболее здоровым типом распределения. 15% студентов имеют промежуточный тип распределения жира в организме, что также может свидетельствовать о нарушении липидного обмена.

Для определения липидного профиля у студентов была взята венозная кровь и определено содержание общего холестерина, липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), а также триглицериды. Результаты отклонений от нормы, как в одну, так и в другую сторону представлены на рис. 1–2.



Рис. 1. Показатели липидного профиля больше нормы

Из полученных данных видно, что имеются лица, у которых наблюдается как превышение показателей (рис. 1), так и снижение показателей липидного профиля (рис. 2).

Низкая концентрация холестерина-ЛПВП – показатель высокого фактора риска, не зависимо от концентрации общего холестерина, и серьезный признак риска развития ишемической болезни сердца (ИБС).

4 тип – повышенный уровень триглицеридов, холестерин чаще в норме. Риск развития атеросклероза повышен.

5 тип – холестерин в норме или слегка повышен, уровень триглицеридов высокий. Риск развития атеросклероза невелик.

Также нами был рассчитан коэффициент атерогенности, который характеризует соотношение атерогенных (ЛПНП) и антиатеро-



Рис. 2. Показатели липидного профиля меньше нормы

По показателям липидного профиля крови можно определить нарушение липидного обмена. В ходе сравнения полученных данных по липидному профилю обследуемых лиц было показано, что, что 21,80% студентов имеют нарушения липидного обмена типа 2А, 4,30% имеют нарушения липидного обмена 3 типа и 2,20% имеют нарушения липидного обмена типа 2В и 1 типа. Классификация дислипидемий приведена, по принятой во Всемирной организацией здравоохранения:

1 тип – показатели в норме или отмечается незначительное повышение холестерина и триглицеридов в крови. Риск развития атеросклероза маловероятен.

2А тип – уровень триглицеридов в норме, холестерин повышен. Резко повышается риск развития атеросклероза.

2В тип – повышенный уровень триглицеридов и холестерина в крови. Высокий риск развития атеросклероза.

3 тип – высокий уровень триглицеридов и холестерина в крови. Риск развития атеросклероза значительно повышен.

генных (ЛПВП) фракций липидов. Индекс атерогенности, на основании которого классифицируют дислипидотеидемии (ДЛП), рассчитывают по формуле (2). Оказалось, что у трех человек индекс атерогенности превышает референсные значения, что повышает у них риск развития атеросклероза, по сравнению с остальными студентами.

Анализ результатов показал, что 11 человек с нормальной массой тела имеют повышенный уровень холестерина. С избыточной массой тела повышенный уровень холестерина имеют четыре человека. С ожирением первой степени – 1 человек, при этом у них концентрация ЛПВП ниже нормы, а концентрация ЛПНП выше нормы. У 8 человек с нормальной массой тела концентрация ЛПВП ниже нормы, все остальные показатели липидного профиля в норме. С избыточной массой тела у двух человек показатели ЛПВП ниже нормы, все остальные показатели липидного профиля в норме. У двух человек с нормальной массой тела показатели ЛПНП выше нормы.

Далее нами для всех обследуемых лиц (94 человека) была проведена ПЦР-реакция на изучение полиморфизмов в гене FTO, контролирующем жировой обмен. По результатам анализа у всех обследуемых лиц присутствует нормальный вариант полиморфизма гена, ассоциированного с жировой массой FTO.

Чтобы исключить влияние наследственного фактора в дальнейшем нами будет изучен полиморфизм других генов-кандидатов, ответственных за генетическую предрасположенность к ожирению.

Работа выполнена при поддержке фонда РГНФ, грант № 15-16-40004.

Список литературы

1. Баранов В.С. Геномика и фармакинетика в профилактике лечения некоторых распространенных заболеваний у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Т. 3. №6. – С. 57-61.
2. Бутрова С.А., Плохая А.Л. Лечение ожирения: современные аспекты // РМЖ. – 2001. – Т. 9. № 24. – С. 1140-1146.
3. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение – М.: Медпрактика, 2002. – 182 с.
4. Дедов И. И. Проблема ожирения: от синдрома к заболеванию // Ожирение и метаболизм. – 2006. №1. – С. 1-4.
5. Информационный бюллетень ВОЗ № 311. Май 2014. – <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru>.
6. Колядко М.Г. Определение липидов на поликлиническом уровне. // Медицинские новости. – 2004. № 11. – С. 56-61.
7. Маркова, Г.Н., Кичигин, В.А., Мадянов, И.В. Популяционно-генетический анализ распространенности ожирения в Чувашской республике. – http://www.mediasphera.ru/uppic/Problems%20of%20endocrinology/2010/4/3/PEKR_2010_04_16.pdf.
8. Carlos F., Silva-Nunes C.J et al. Association of FTO and PPARγ polymorphisms with obesity in Portuguese women // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity // Targets and Therapy. – 2013. – Vol. 6. – P. 241-245.
9. De Luis D., Sagrado M., Aller R. et al. Influence of the Trp64Arg polymorphism in the beta 3 adrenoreceptor gene on insulin resistance, adipocytokine response, and weight loss secondary to lifestyle modification in obese patients // European J. of Internal Medicine. – 2007. Vol. 18. P. 587-592.
10. Zimmermann E., Skogstrand K., Hougaard D.M. et al. Influences of the Common FTO rs9939609 Variant on Inflammatory Markers Throughout a Broad Range of Body Mass Index // PLoS One. 2011. Vol. 5. P. 5958.