

Динамика факторов риска сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний у больных с абдоминальным типом ожирения

И.И. Дедов, С.А. Бутрова, Ф.Х. Дзгоева

ГУ Эндокринологический научный центр
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Абдоминально-висцеральное ожирение (АВО), являясь самостоятельным компонентом метаболического синдрома, характеризуется высокой распространенностью и сопровождается такими серьезными осложнениями, как сахарный диабет 2 типа (СД-2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Одной из основных причин, способствующих развитию СД-2 при АВО, является инсулинорезистентность (ИР) в мышцах, печени и жировой ткани. При абдоминальном ожирении в основе инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и, как следствие, сахарного диабета 2 типа лежат многофакторные изменения на уровне дорецепторных, рецепторных и пострецепторных механизмов действия инсулина.

Большинство исследователей подтверждает самостоятельное влияние АВО и опосредованное через ИР на развитие целого комплекса нарушений со стороны углеводного и липидного обмена: нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и СД-2; повышение уровня атерогенных фракций липидов и понижение антиатерогенных; нарушения со стороны свертывающей системы крови [1,2,4,7,15]. Целый ряд исследователей продемонстрировали тесную взаимосвязь нарушений углеводного и липидного обмена при абдоминальном ожирении, влияния на них адипоцитокинов, секретируемых абдоминально-висцеральной жировой тканью, а также гормональных нарушений, характерных для АВО [9,10].

Следует отметить, что в настоящее время генетическая детерминанта абдоминально-висцерального ожирения и сопряженных с ним осложнений определяется не одним геном, а комплексом генетических нарушений, которые в совокупности с другими, негенетическими, факторами способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа [11-14, 16]

Поэтому при подборе терапии нарушений метаболизма у больных с абдоминально-висцеральным ожирением следует учитывать влияние АВО на все патогенетические компоненты и начинать лечение в максимально ранние сроки.

Данная статья посвящена итогам нашего исследования эффективности лечения пациентов репродуктивного возраста с АВО именно на стадии доклинических проявлений осложнений ожирения. Проведено исследование

возможного влияния генетических факторов на развитие нарушений углеводного и липидного обмена, характерных для АВО.

Нами была поставлена цель — исследовать влияние индивидуально подобранной комплексной терапии как на уменьшение массы абдоминального жира, так и на снижение имеющихся метаболических и гормональных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных с абдоминальным типом ожирения.

Материалы и методы исследования

Обследованы 73 пациента с абдоминальным типом ожирения (45 мужчин и 28 женщин) в репродуктивном возрасте от 18 до 40 лет.

В антропометрические параметры исследования включались масса тела, рост, окружность талии, бедер, а также расчет индекса массы тела и соотношение окружности талии и окружности бедер.

Лабораторные методы исследования включали определение гликемии, уровня общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛПВП, АЛТ, АСТ (при необходимости — лактата) после 14-часового периода ночного голодания, которое проводилось ферментативным способом на биохимическом анализаторе Spectrum II фирмы АВВОТТ и выражалось в ммоль/л. Содержание ХС ЛПНП рассчитывалось по формуле Фридлянда и соавторов [8]. Уровень инсулина сыворотки крови определялся иммуноферментным методом наборами Insulin (Boehringer Mannheim, Германия) на анализаторе ES-300. Всем пациентам проводили стандартный пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы и забором крови на 0, 30, 60, 120 минутах исследования.

Для косвенной оценки инсулинорезистентности использовалась математическая модель кинетики глюкозы и инсулина — критерий *НОМА* [6] При значениях выше 2,77 показатель *НОМА* рассматривался как патологический. Гликемия оценивалась по нормативам ВОЗ 1999 г. [5].

Определение уровня С-пептида сыворотки крови проводили методом хемилюминисценции на автоматическом анализаторе Immulite (DPC, США) в соответствии с инструкцией фирмы. За норму приняты показатели в диапазоне 0,12–1,25 пмоль/мл.

Молекулярно-генетические методы исследования. Геномную ДНК выделяли из крови методом фенолхлороформной экстракции. Все генотипы определяли посредством амплификации соответствующего участка ДНК (см. табл. 1) путем полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом. Анализ фрагментов проводили с помощью электрофореза в 12%-ном полиакриламидном геле (апоЕ) и 2%-ном агарозном геле. Полимеразная цепная реакция проводилась на автоматическом термоциклере MJ Research (MJ Research Inc) с использованием термостабильной рекомбинантной *Taq* полимеразы фирмы Fermentas (Литовская Республика). В каждом конкретном случае амплификация анализируемых участков изучаемых генов проводилась при различных условиях с заданными праймерами.

Молекулярно-генетические исследования проводились сотрудниками лаборатории молекулярной диагностики совместно с расширенной группой молекулярной кардиологии Научного исследовательского центра Санкт-Петербургской государственной педиатрической академии. Научный руководитель лаборатории — к.м.н. В. И. Ларионова.

Дизайн исследования. Основными критериями включения больных в группу исследования являлись: возраст от 18 до 40 лет, наличие абдоминального ожирения и дислипидемии (тип IIb). Критерии исключения: клинические проявления характерных для ожирения осложнений, тяжелая патология со стороны различных органов и систем, требующая специфической медикаментозной терапии.

При распределении больных по группам лечения учитывались в комплексе показатели углеводного и липидного обмена, отягощенный анамнез по ССЗ и СД 2 типа, курение, длительность ожирения, наличие предыдущих эпизодов лечения ожирения и их эффективность. В основу интерпретации уровней липопротеидов была положена классификация Adult Treatment Panel III (*АТР III*) [17].

На основании анализа питания проводилась его коррекция, включавшая индивидуальный подсчет калорийности суточного рациона, проведенный по форму-

ле ВОЗ с учетом массы тела, пола, возраста и физической активности каждого пациента [18]. Баланс основных макронутриентов распределялся нами следующим образом: количество потребляемого жира составляло 25–30% от нормы суточной калорийности, белков — 15%, углеводов — 60%.

По шкале определения суммарного риска развития острых осложнений ИБС [5] все пациенты, входящие в исследование, имели 5–10% риска, а учитывая рекомендации *АТР III*, больных можно отнести к категории риска 2+. Это и позволило начать лечение с модификации питания и образа жизни пациентов.

В первую группу лечения вошли 60 пациентов, имевших менее 4 факторов риска ИБС и ранее никогда не лечивших ожирение в течение продолжительного времени. В процессе исследования они получали немедикаментозную терапию на протяжении 12 месяцев.

На этапе снижения массы тела (первые 6 месяцев) назначалось гипокалорийное питание и рекомендовалась ежедневная ходьба в течение 30–45 минут. В конце этого этапа лечения 7 пациентов были переведены во вторую группу (прием метформина), поскольку у них на фоне снижения массы тела менее чем на 5% практически не уменьшились показатели атерогенных фракций липопротеидов крови, показатели инсулинорезистентности и гиперинсулинемии; у 4 больных сохранялось нарушение толерантности к глюкозе.

После снижения массы тела оставшимся 53 пациентам в последующие 6 месяцев (этап стабилизации массы тела) рекомендовалось эукалорийное питание и расширение индивидуальных вариантов физических нагрузок (ходьба, плавание, бег, баскетбол, футбол, теннис).

Спустя 12 месяцев 29 пациентам (40% группы) удалось удержать достигнутые результаты лечения: массу тела и окружность талии, метаболические показатели. Этой группе больных рекомендовалось поддержание физической активности и эукалорийное питание.

У 24 пациентов (33% группы) на фоне позитивного эффекта от проводимого ранее лечения (стабилизация массы тела и показателя ОТ) наблюдалось повышение показателей липидного и углеводного обмена, в связи

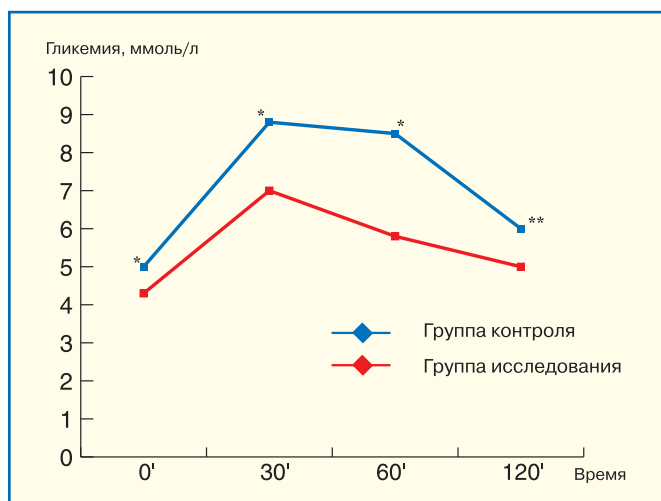


Рис. 1. Показатели гликемии на фоне проведения ГТТ
* — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными

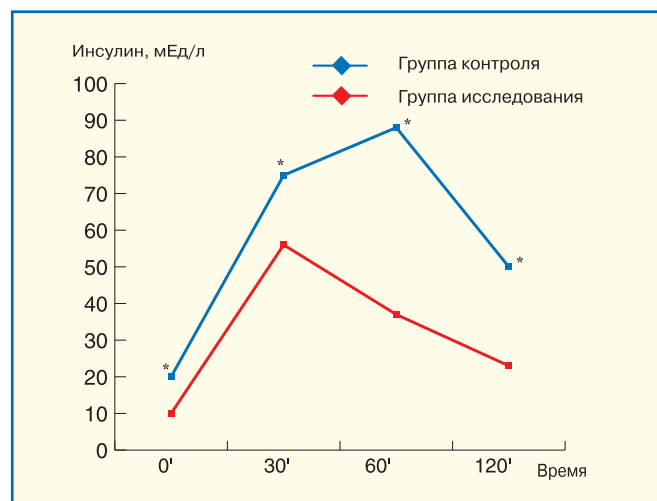


Рис. 2. Показатели инсулинемии на фоне проведения ГТТ
* — $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными

с чем интенсифицировалась немедикаментозная терапия, включавшая гипокалорийную диетотерапию в сочетании с физическими упражнениями и курсами физиотерапии на протяжении 3 месяцев.

Во *вторую группу* вошли 13 больных, имевших высокий суммарный риск ИБС (4 и более факторов риска), а также 7 больных из первой группы. Всем больным на фоне диетотерапии назначался метформин — препарат из группы бигуанидов (коммерческое название Сиофор, фармацевтическая фирма Berlin Chemie, Германия). Препарат назначался в первую неделю приема по 500 мг однократно вечером, все последующие 6 месяцев — по 500 мг утром и вечером.

Первые 6 месяцев приема препарата все больные соблюдали гипокалорийную диету в сочетании с расширением физической активности (сочетание ежедневной ходьбы в течение 30 минут и аэробных физических упражнений).

14 пациентов принимали метформин 6 месяцев, затем им рекомендовался комплекс немедикаментозных мероприятий для стабилизации массы тела. В связи с отсутствием существенной динамики со стороны атерогенных фракций липопротеидов, показателей ИР и сохраняющимся НТГ (на фоне снижения антропометрических показателей), 6 больным ещё на 3 месяца был дополнительно назначен метформин, эукалорийное питание и расширение физической активности. 4 пациента из шести впоследствии получали гиполипидемические препараты. Всем остальным в дальнейшем рекомендовалось продолжить немедикаментозную терапию.

Статистический анализ результатов исследования. Обработка полученных данных проводилась с использованием общепринятых методов медицинской статистики с помощью программных систем Microsoft Excel-2000 и Biostat.

Результаты описательной статистики для количественных признаков представили в формате $M \pm Sd$, (M — средняя величина изучаемого признака, Sd — стандартное отклонение), предварительно приведя распределение всех показателей к нормальному. Оценка статистической значимости различий групп осуществлялась по t -критерию Стьюдента, если распределения близки к нормальным. В случае невозможности сведения распределения к нормальному использовались непараметрические критерии: Манна–Уитни (для сравнения двух выборок), Уилкоксона, Лорда (для определения различий до и после лечения). Для сравнения групп по качественным признакам применяли точный критерий Фишера и метод χ^2 . Для определения корреляционной взаимосвязи использовался критерий ранговой корреляции Спирмена, частный коэффициент корреляции и метод корреляционных отношений. Различия групп и коэффициенты корреляции считались достоверными при уровне значимости (p) ниже 0,05.

Результаты исследования

Данные первичного определения антропометрических параметров пациентов характеризовали их как больных с абдоминальным типом ожирения ($ИМТ = 36,7 \pm 1,1$; $ОТ = 113,2 \pm 1,1$ см; $ОТ/ОБ = 0,97 \pm 0,02$).

Таблица 1

Исследование рестрикционного полиморфизма генов – кандидатов дислипидемии

Ген	Исследуемый полиморфизм
$\beta 3$ -AR ($\beta 3$ -адренорецептора)	Trp 64Arg
ACE (ангиотензинпревращающего фермента)	Insertion/Deletion (int 16)
LpL (липопротеиновой липазы)	N291S
ApoE (аполипопротеида E)	изоаллели $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$
PPAR α (рецептора, активируемого пролифератором пероксисом- α)	L162V
MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктазы)	C677T

Таблица 2

Исходные показатели липидного обмена в общей группе

Параметры	Группа больных (n=73)	Группа контроля (n=22)	p
ОХС, ммоль/л	$6,33 \pm 0,27$	$3,80 \pm 0,55$	<0,0001
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,06 \pm 0,08$	$1,46 \pm 0,06$	<0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л	$4,16 \pm 0,27$	$2,60 \pm 0,18$	<0,0001
ХС ЛПНП/ХС ЛПВП	$4,18 \pm 0,35$	$2,71 \pm 0,28$	<0,0001
ОХС/ХС ЛПВП	$6,26 \pm 0,46$	$3,30 \pm 0,31$	<0,0001
ТГ, ммоль/л	$2,50 \pm 0,22$	$1,40 \pm 0,21$	<0,0001

Исходные параметры углеводного и липидного обмена представлены в таблице 2 и рисунках 1, 2. У 14 пациентов (19%) выявлено НТГ и у 9 пациентов (12%) — повышение гликемии натощак, т. е. у 31% больных выявлено нарушение обмена углеводов. Рис. 1 показывает, что в исследуемой группе уровень инсулина как базального, так и во всех точках ГТТ, статистически значительно превышает показатели в контрольной группе, что свидетельствует о повышенной секреции инсулина как базальной, так и в ответ на стимуляцию глюкозой у пациентов с АВО. Критерий НОМА в этой группе достоверно выше, чем в группе контроля и составил в среднем $4,79 \pm 1,25$ против $1,79 \pm 0,15$. У 60 пациентов (82%) выявлена инсулинорезистентность. Уровень базального С-пептида в среднем составил $1,82 \pm 0,25$ пмоль/л, что превышает нормальные показатели (0,120–1,265 пмоль/л) и свидетельствует об истинной гиперинсулинемии.

Таким образом, при оценке состояния углеводного обмена у группы больных с абдоминальным ожирением и дислипидемией у 82% из них выявлена инсулинорезистентность, а у 88% — гиперинсулинемия, а по классификации АТР III, у всех пациентов группы имелся метаболический синдром [17].

Эффективность комплекса немедикаментозной терапии при абдоминальном ожирении

Состав исследуемой группы: 34 мужчины и 26 женщин. Длительность наблюдения: в среднем 12 месяцев (6 месяцев — период снижения массы тела, 6 месяцев

Показатели липидного обмена на фоне немедикаментозной терапии

Таблица 3

Параметры	Исходно (n=60)	3 месяца (n=60)	6 месяцев (n=60)	12 месяцев (n=53)
ОХС, ммоль/л	6,54±0,34	5,59±0,32***	5,45±0,44***	5,36±0,37**
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,08±0,10	0,88±0,08	1,06±0,07	1,15±0,12
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,38±0,43	3,75±0,32*	3,72±0,41*	3,62±0,54*
ХС ЛПНП/ХС ЛПВП	4,27±0,43	3,99±0,53	3,69±0,32*	3,15±0,49*
ОХС/ХС ЛПВП	6,39±0,40	6,13±0,49	5,27±0,43**	4,69±0,47***
ТГ, ммоль/л	2,63±0,25	1,57±0,56**	1,55±0,22***	1,69±0,55**

* – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001 по сравнению с исходными данными

Показатели липидного обмена на фоне терапии метформинот (n = 20)

Таблица 4

Параметры	Исходно (n=60)	3 месяца (n=60)	6 месяцев (n=60)	12 месяцев (n=53)
ОХС, ммоль/л	5,92 ± 0,33	4,99 ± 0,53**	5,12 ± 0,40**	5,00 ± 0,35***
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,00 ± 0,06	0,99 ± 0,20	1,05 ± 0,11	1,13 ± 0,10*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,89 ± 0,29	3,17 ± 0,40**	3,30 ± 0,31*	3,19 ± 0,21***
ХС ЛПНП/ХС ЛПВП	4,00 ± 0,34	3,33 ± 0,43*	3,30 ± 0,40*	2,89 ± 0,28***
ОХС/ХС ЛПВП	5,99 ± 0,36	5,28 ± 0,64*	5,05 ± 0,46**	4,53 ± 0,46***
ТГ, ммоль/л	2,18 ± 0,34	1,83 ± 0,65	1,65 ± 0,28*	1,43 ± 0,27**

* – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001 по сравнению с исходными данными

— период её стабилизации). 24 пациента находились под наблюдением в течение 15 месяцев. Кратность обследования: 3—6—12—15 месяцев.

Исходные антропометрические данные в этой группе были следующими: масса тела = 110,96±1,04 кг; ИМТ=36,14±1,04; ОТ=113,03±1,03 см; ОТ/ОБ=0,99 ± 0,02.

Через 3 месяца лечения снижение массы тела составило 5% от исходных показателей (6,5 ± 3,5 кг), ИМТ уменьшился на 5,8%, ОТ — на 5,5 ± 2,4 см (p < 0,05), ОХС в среднем снизился на 14,5%, ХС ЛПНП — на 14,4%. Все изменения были статистически значимы.

Через 6 месяцев было достигнуто клинически значимое снижение массы тела на 11,1% в сравнении с исходными данными и ее средний показатель составил 105,97 ± 1,09 кг; существенно уменьшились показатели ОТ — на 10,8 ± 2,6 см (p < 0,001) и составили в среднем 106,43 ± 1,07 см. Большинство пациентов (85%) снизили массу тела более чем на 5% от исходной. У 31 больного (52%) масса тела снизилась на 5—10%, а у 20 (34%) пациентов — более чем на 10% в сравнении с исходной.

Показатели липидов, липопротеидов крови снизились в среднем : ОХС на 17,5%; ХС ЛПНП на 15,8% и ТГ на 37,3% от исходных показателей.

Существенно снизились уровни инсулина как базального (на 35,38%), так и на фоне ГТТ (рис. 4), показатель НОМА составил в среднем 3,08±1,81, что на 35% ниже исходных данных (4,72±1,64). Все изменения были статистически значимы.

У 3 пациентов нормализовалась толерантность к глюкозе. Наши данные согласуются с результатами исследования Diabetes Prevention Program, показавшего, что активное изменение образа жизни, сопровождаемое

снижением массы тела, показателей ОТ, ведет к улучшению профиля факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа.

У 7 пациентов данной группы гипокалорийное питание не оказало желаемого воздействия на массу тела (снижение менее 5% от исходных показателей), окружность талии и метаболические показатели, поэтому данные пациенты в конце первого этапа лечения были переведены в группу больных, которым был назначен прием метформина.

На следующем этапе исследования — с 6-го по 12-й месяц лечения (период стабилизации массы тела) — показатели массы тела удерживались на достигнутом уровне.

В результате проводимой нами терапии клинически значимого снижения массы тела (более 5%) достигли 85% пациентов из группы. По количественным стандартам ВОЗ, оценить результат немедикаментозного лечения в течение первого года можно как хороший, учитывая показатель снижения массы тела в среднем по группе — 14%.

Эффективность метформина в лечении абдоминального ожирения

В данную группу вошло 20 человек с абдоминальным типом ожирения и дислипидемией (15 мужчин и 5 женщин). 13 пациентов изначально имели 4 и более факторов риска развития ИБС, кроме этого в анамнезе у данных больных имелся опыт бессистемных попыток лечения ожирения. 7 пациентов были переведены из группы получавших немедикаментозные методы терапии.

Длительность наблюдения за данной группой составила 12 месяцев.

В первые 3 месяца приема метформина масса тела уменьшилась с 109,93 ± 1,22 кг до 107,42 ± 1,18 кг, что составило 2,3%; ОТ — в среднем на 6,93 см (с 110,39 ± 1,11 см до 105,16 ± 1,09 см); снижение ОХС составило 16%, ХС ЛПНП — 18,7%, ОХС/ХС ЛПВП — 12,4%, ХС ЛПНП/ХС ЛПВП — 16%, ТГ — 19,5%, произошло также незначительное уменьшение уровня ХС ЛПВП — на 1,4% (табл. 3).

После 6 месяцев лечения у наблюдаемой группы пациентов масса тела уменьшилась на 6,9% и достигла средних показателей 102,16 ± 1,14 кг, ОТ уменьшилась в среднем на 8,6 см (p < 0,01), прирост к среднему показателю 102,16 ± 1,14 см; понижение ОХС составило 13,9%, ХС ЛПНП — 18,7%, ХС ЛПНП/ХС ЛПВП — 19,5%, ОХС/ХС ЛПВП — 17%, ТГ — 25,3%, повышение ХС ЛПВП — 3,7%.

Выраженные изменения произошли со стороны углеводного обмена: снижение уровня базального инсулина составило в среднем 40,2% от исходного; показатель НОМА понизился на 60,2% от исходных данных (6,14±1,45) и достиг средних показателей 4,75±1,69. У

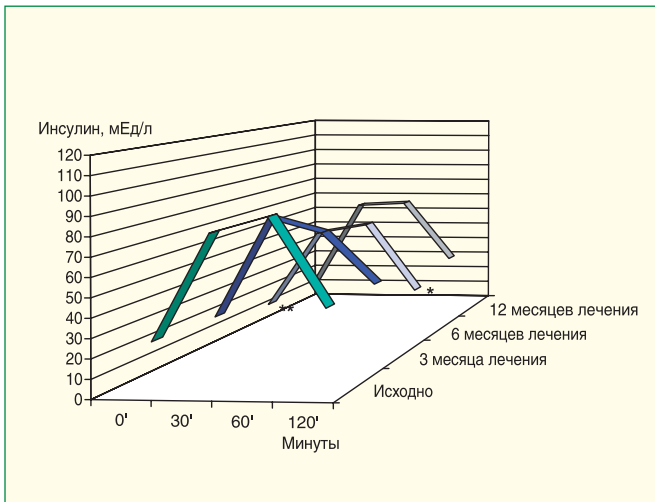


Рис. 1. Показатели инсулинемии при проведении ГТТ на фоне немедикаментозной терапии

* – $p < 0,01$, ** – $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными

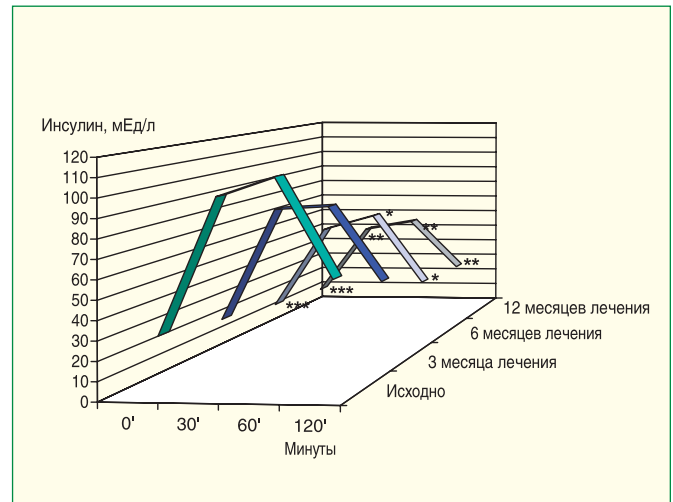


Рис. 2. Показатели инсулинемии при проведении ГТТ на фоне приема метформина

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными

5 из 11 человек нормализовалась толерантность к глюкозе. Все эти изменения были статистически значимы. После окончания полугодового лечения у 14 пациентов нормализовались показатели липидного и углеводного обмена. 6 пациентов с сопутствующей ожиренной наследственностью по СД-2 и ССЗ (двое из них с НТГ) продолжили прием метформина в той же дозе ещё в течение 3 месяцев, так как у них сохранялись повышенные уровни базальной инсулинемии, ОХС, ХС ЛПНП, коэффициенты атерогенности – выше рекомендованных АТР III.

Через 12 месяцев лечения сохранялась тенденция к снижению антропометрических и метаболических показателей: у 17 человек из группы (84%) произошла нормализация уровня базальной инсулинемии, только у 3 пациентов (16%) этот показатель оставался повышенным. Позитивные изменения произошли и с показателем НОМА, характеризующим инсулинорезистентность: у 12 больных (58%) этот показатель нормализовался, у 8 человек (42%) после снижения – оставался повышенным.

Несмотря на проводимый комплекс терапевтических мероприятий, включавший прием метформина в течение 9 месяцев, у 4 пациентов из 6 уровень атерогенных фракций липопротеидов крови оставался выше рекомендуемых пороговых значений, что потребовало назначения специфической терапии гиполипидемическими препаратами: 2 человека в дальнейшем стали принимать препарат симвастатина зокор, 2 – препарат из группы фибратов безафибрат. В ходе исследования у этих пациентов были выявлены генетические изменения, которые, по-видимому, и обусловили неэффективность проведенных неспецифических мероприятий.

Из представленных данных следует, что наиболее эффективно применять метформин в комплексе с традиционными немедикаментозными методами больным с АВО и высоким суммарным фактором риска ССЗ и СД-2 для коррекции показателей углеводного и ли-

пидного обмена, а также пациентам, немедикаментозное лечение которых не привело к улучшению метаболических показателей.

Для изучения влияния полиморфизма генов-триггеров на липидный обмен и риск развития ССЗ при абдоминальном ожирении были отобраны 20 пациентов с высоким индивидуальным риском развития ССЗ, которые во время исследования принимали метформин.

Полученные нами результаты изучения структурного полиморфизма генов – кандидатов дислипидемии при АВО показали, что частота распределения мутаций в группе исследования сходна с частотой распределения в Российской популяции (табл. 4). Интересно, что частота полиморфизма гена $PPAR\alpha$ у исследуемых больных достоверно выше ($p=0,016$), чем в Framingham Offspring study. Этот факт может отчасти подтверждать самостоятельное влияние полиморфизма L162V гена $PPAR\alpha$ на развитие и характер дислипидемии при АВО и целесообразность дальнейшего изучения носительства данной мутации при АВО и метаболическом синдроме.

При сравнении исходных данных у носителей аллелей $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ в группе исследования отсутствовала разница в показателях, характеризующих липидный и углеводный обмен. Вероятнее всего, это связано с тем, что гомозиготного носительства выявлено не было, а гетерозиготное носительство могло «маскироваться» негенетическим влиянием. Этот факт подтверждается тем, что у двух пациентов с генотипом $\epsilon 3/\epsilon 4$ применение диетотерапии и метформина не привело к снижению показателей ОХС и ХС ЛПНП, и им впоследствии был назначен прием симвастатина.

В нашем исследовании при отсутствии исходных различий обращает на себя внимание влияние носительства аллелей $\epsilon 4$ на результаты коррекции липидограммы, но не наблюдается подобного влияния носительства аллелей $\epsilon 2$. Противоречивость полученных результатов ещё раз подтверждает неоднородность патогенеза дислипидемии при абдоминальном ожирении

Таблица 2

**Частотное распределение аллелей
исследуемых полиморфизмов генов – кандидатов
дислипидемии**

Исследуемый полиморфизм	Частота исследуемых аллелей		
	Пациенты (n=20)	Контроль (n=124)	p
ACE			0,32
I	0,6	0,52	
D	0,4	0,48	
β3-AR			0,81
норма	0,9	0,92	
мутация	0,1	0,08	
LpL 291			—
норма	1	0,99	
мутация	0	0,01	
apoE			0,53
ε2	0,121	0,075	
ε3	0,762	0,850	
ε4	0,117	0,075	
PPARα			0,016
норма	0,90	0,931	
мутация	0,10	0,069	
MTHFR			1,0
норма	0,75	0,76	
мутация	0,25	0,24	

и возможное генетическое влияние на резистентность к проводимой терапии.

При сопоставлении показателей липидного обмена у носителей различных аллелей гена ангиотензинпре-
вращающего фермента (ACE) статистически значи-
мых различий найдено не было. Но обращает на себя
внимание тот факт, что носительство двух полиморф-
ных аллелей (Insertion/Insertion) связано с нарушени-
ем обмена углеводов: из 7 носителей II генотипа 6
имели НТГ. А так как развитию НТГ чаще всего сопут-
ствует снижение чувствительности периферических

тканей к инсулину, то можно предположить, что II ге-
нотип влияет на чувствительность тканей к инсулину.
Этот факт подтверждается исследованиями с приме-
нением клэмп-метода [3].

Несмотря на отсутствие существенных различий час-
тоты носительства мутантных генов β₃-адренорецепто-
ров (Trp64Arg) и PPARα (L162V) найденное сочетание
полиморфных генов обнаружилось у 2 пациентов, ре-
зистентных к диетотерапии и приему метформина: не
наблюдалось снижения массы тела и регуляции уровня
триглицеридов. Впоследствии этим пациентам был
назначен прием препаратов из группы фибратов.

По мере изучения патогенеза сахарного диабета 2 типа
на примере абдоминального ожирения, все более яв-
ным становится утверждение о многофакторном влия-
нии как различных метаболических и гормональных
нарушений, так и генетических изменений. На осно-
вании полученных в результате исследования данных
были сделаны следующие выводы:

1. Абдоминальный тип ожирения в сочетании с дисли-
пидемией сопровождается инсулинорезистентностью
и гиперинсулинемией у 82% исследуемых больных и
ассоциируется с негативным воздействием на показа-
тели углеводного и липидного обмена.

2. Применение комплекса немедикаментозных мето-
дов терапии наиболее эффективно воздействует на
проявления метаболического синдрома в первые 6 ме-
сяцев лечения.

3. Комбинированная терапия диетой и метформином
приводит к существенному снижению инсулинорези-
стентности (в среднем на 60%) и гиперинсулинемии
при сопутствующем улучшении показателей липидо-
граммы крови.

4. Наличие полиморфных аллелей ε4 гена apoE и соче-
тание мутантных аллелей Trp64Arg гена β₃-AR с L162V
гена PPARα у больных с метаболическим синдромом
практически исключает коррекцию дислипидемии без
применения гиполипидемических препаратов.

Л и т е р а т у р а

- Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. РМЖ. – 2001. – № 2 (9). – с. 56–60.
- Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. Эпидемиология сахарного диабета. Сахарный диабет. Руководство для врачей. Авт. Дедов И.И., Шестакова М.В. – М. – Универсум пабблишинг 2003; 75-93.
- Науменкова И.В. Клинико-диагностические аспекты инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2 типа на инсулинотерапии. Автореферат дис. канд. мед. наук. – М. 2002
- Boello O, Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome. Obes Rev 2000; 1: 47-56.
- Clinician's Manual on Total Risk Management. A guide to prevention of Coronary Heart Disease. Science Press Ltd and Society of Cardiology 2000.
- Matthews D, Hosker J, Rudenski A et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28: 412-419.
- Filipovsky J, Ducimetre P, Bernadette D, Richard LJ. Abdominal body mass distribution and elevated blood pressure are associated with increased risk of death from cardiovascular diseases and cancer in middle-aged men. The results of a 15-to 20-year follow-up in the Paris prospective study I. Int J Obes Relat Metab Disord 1993; 17: 197-203.
- Friedwald W, Levy R, Fredricson D. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultra-centrifuge. Clinical Chem 1972; 18: 499-502.
- Gillum R, Mussolino M, Madans J. Body fat distribution, obesity, overweight and stroke incidence in women and men: the NHANES I Epidemic Follow-up Study. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25: 628-638.
- Hube F, Hauner H. The role of TNF alpha in adipocyte tissue: prevention of weight gain at the expense of insulin resistance? Horm Metab Res 1999; 31: 626-631
- Li L, Lönnqvist F, Luthman H, Amer P. Phenotypic characterisation of the Trp64Arg polymorphism in the beta 3-adrenergic receptor gene in normal weight and obese subjects. Diabetologia 1996; 39: 857-860
- Paolisso G, Tagliamonte M, De Lucia D et al. ACE gene polymorphism and insulin action in older and healthy centenarians. J Am Geriatr Soc 2001; 49 (5): Abstract: 610-614
- Panahloo A, Andres G, Mohamed-Ali V et al. The insertion allele of the ACE gene I/D polymorphism a candidate gene for insulin resistance? Circulation 1995; 15; 92 (12): Abstract, 3390-3393.
- Pedersen O. Genetics of insulin resistance. Exp Clin Endocrinol Diab 1999; 107: 113-118.
- Pyörälä K, Sovolainen E, Kaukola S, Haapakoski J. Plasma insulin as coronary heart disease risk factor: Relationship to other risk factors and predictive during 9 1/2 year follow-up of the Helsinki Policeman Study population. Acta Med Scand 1985; 701 (Suppl): 38-52.
- Tai E, Corella D, Wilson L et al. Association between the PPARα L162V polymorphism and plasma lipid levels. Interactions with the apoE, apoC3 and LPL Loci: the Framingham Offspring Study. Atherosclerosis 2001; Vol 2: 33.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication 2001; 5. N 01-3670.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. World Health Organization: Geneva 1997; 218-219.