

Взаимосвязь rs9939609 полиморфизма гена FTO с метаболическим синдромом и его компонентами в Российской популяции

Н.В. Хромова¹, О.П. Ротарь¹, А.М. Ерина¹, Д.А. Шавшин², Н.П. Алексеева¹,
А.А. Костарева¹, А.О. Конради¹, Е.В. Шляхто¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии», Калининград, Россия

Хромова Н.В. — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России (ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова); Ротарь О.П. — кандидат медицинских наук, докторант, заведующая научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии артериальной гипертензии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; Ерина А.М. — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии артериальной гипертензии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; Шавшин Д.А. — врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии»; Алексеева Н.П. — ведущий научный сотрудник лаборатории математического моделирования ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; Костарева А.А. — кандидат медицинских наук, директор Института молекулярной биологии и генетики ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; Конради А.О. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, заместитель директора по научной работе ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; Шляхто Е.В. — доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, директор ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: khromova@almazovcentre.ru (Хромова Наталья Вячеславовна).

Резюме

Цель исследования — изучить взаимосвязь полиморфизма rs9939609 гена FTO с метаболическим синдромом (МС) и его компонентами среди населения из разных регионов России и определить генетические детерминанты развития МС. **Материалы и методы.** В исследование были включены 425 человек из разных регионов России (Курск, Калининград, Санкт-Петербург), группа была стратифицирована по полу и возрасту [175 мужчин (41,2 %) и 250 женщин (58,8 %), средний возраст составил $47,2 \pm 0,6$ года]. Всем пациентам были выполнены анкетирование, антропометрия, измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, определение уровней глюкозы, липидный спектр, а также определение однонуклеотидного полиморфизма rs9939609 гена FTO. МС был диагностирован с использованием критериев NCEP-ATPIII, IDF (2005) и IIS (2009). Исследование уровней липидов плазмы крови и уровня глюкозы было выполнено всем пациентам с использованием диагностических наборов Рош Диагностик на аппарате Хитачи-902. Геномная ДНК была выделена из лимфоцитов периферической крови. Генотипирование выполнялось с помощью методики полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием аллель-специфичных праймеров (фирма Applied Biosystems). **Результаты.** Среди мужчин у пациентов с АА генотипом окружность талии, окружность бедер и масса тела были значимо больше в сравнении с пациентами с ТА и ТТ генотипами ($p = 0,0002$, $p = 0,001$ и $p = 0,01$ соответственно). В группе пациентов с АА генотипом наблюдалась тенденция к повышению индекса массы тела в сравнении с пациентами с ТА и ТТ генотипом ($29,7 \pm 0,7$; $27,6 \pm 0,4$ и $27,9 \pm 0,3$ кг/м² соответственно, $p = 0,1$). Выявлено, что АА генотип ассоциирован с повышенным уровнем глюкозы плазмы крови в сравнении с пациентами с ТА и ТТ генотипом ($5,6 \pm 0,2$; $5,0 \pm 0,1$ и $5,1 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно, $p = 0,04$). Среди пациентов с АА генотипом наблюдалась тенденция к увеличению доли больных артериальной гипертензией в сравнении с группами пациентов с ТА и ТТ генотипом (70,5; 65,2 и 57 % соответственно, $p = 0,18$). **Выводы.** В Российской популяции полиморфизм гена FTO rs9939609 связан не только с абдоминальным ожирением, но и с другими компонентами МС, такими как гипергликемия и артериальная гипертензия.

Ключевые слова: метаболический синдром, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, гипергликемия, rs9939609 полиморфизм гена FTO.

Association of rs9939609 FTO gene polymorphism with metabolic syndrome and its components in Russian population

N.V. Khromova¹, O.P. Rotar¹, A.M. Erina¹, D.A. Shavshin², N.P. Alexeeva¹,
A.A. Kostareva¹, A.O. Konradi¹, E.V. Shlyakhto¹

¹ Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

² Federal Centre of Cardiovascular Surgery, Kaliningrad, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341.
E-mail: khromova@almazovcentre.ru (Natalia V. Khromova, MD, PhD, Researcher at the Research Laboratory of Molecular Cardiology of Institute of Molecular Biology and Genetics at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

Objective. To study the association of genetic determinant (A-risk allele of rs9939609 SNP of FTO gene) with prevalence of metabolic syndrome (MS) and its components in residents of different Russian cities. **Design and methods.** We examined 425 patients with MS or its components from different cities of Russia (St Petersburg, Kursk, Kaliningrad), stratified by sex and age [175 male (41,2 %) and 250 female (58,8 %), mean age — 47,2 ± 0,6 years]. All subjects were interviewed with special questionnaire. Physical examination included anthropometry (waist and hip circumferences, weight, height), blood pressure and heart rate registration. MS was defined according to NCEP-ATPIII as well as IDF (2005) and JIS (2009) criteria. Fasting plasma lipids and glucose were performed in all patients by Hitachi-902 equipment (Roche reagents). Genomic deoxyribonucleic acid (DNA) was purified from peripheral blood lymphocytes and genotyping was performed using real time polymerase chain reaction method by allele-specific probes (Applied Biosystems). **Results.** Among males with AA genotype waist and hip circumferences and weight were higher, compared to subjects with TA and TT genotypes ($p = 0,0002$, $p = 0,001$ and $p = 0,01$, respectively). There was a tendency to the increase of body mass index (BMI) in the group with AA genotype compared to subjects with TA and TT genotypes ($29,7 \pm 0,7$; $27,6 \pm 0,4$ and $27,9 \pm 0,3$ kg/m², respectively, $p = 0,1$). In our study AA genotype was associated with higher glucose level compared to TA and TT genotypes ($5,6 \pm 0,2$; $5,0 \pm 0,1$ and $5,1 \pm 0,1$ mmol/l, respectively, $p = 0,04$). There was a tendency to the increase of the proportion of hypertensives among patients with AA genotype compared to TA and TT genotypes (70,5; 65,2 and 57 %, respectively, $p = 0,18$). **Conclusion.** In Russian population FTO gene polymorphism rs9969309 is associated not only with abdominal obesity, but also with other components of MS, including hyperglycemia and hypertension.

Key words: metabolic syndrome, abdominal obesity, hypertension, dyslipidemia, hyperglycemia, rs9939609 FTO gene polymorphism.

Статья поступила в редакцию: 19.09.13. и принята к печати: 01.10.13.

Введение

Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой патологии по-прежнему занимает лидирующие позиции во всем мире, в связи с этим актуальным остается вопрос выявления факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и их профилактики. В настоящее время в мире, в особенности в экономически развитых странах, наблюдается рост числа людей, страдающих ожирением: только в США у двух третей населения отмечается избыточная масса тела, не говоря уже об ожирении [1–3]. Без преувеличения можно сказать, что темпы распространения ожирения в современном мире приобретают размах эпидемии, при этом уже у 10 % детей выявляется

избыточная масса тела [4, 5]. Широкое распространение ожирения характерно и для российской популяции. Так, по данным эпидемиологического исследования среди населения ряда российских городов зарегистрирована высокая встречаемость абдоминального ожирения (АО), в особенности среди женщин [6]. АО как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии и как один из главных компонентов метаболического синдрома (МС) давно привлекает внимание врачей-исследователей с целью изучения механизмов его возникновения, анализа взаимосвязи с различными факторами, в частности, с наследственными факторами. Известно, что АО может привести к развитию инсулинорезистентности,

сахарного диабета 2-го типа (СД2), артериальной гипертензии (АГ), дислипотеинемии, кроме того, при увеличении степени ожирения повышается риск развития МС [7].

Понимание механизмов возникновения ожирения, в особенности генетических аспектов этой патологии, позволит выделить группы риска, сформировать понятие о генотипах риска и в дальнейшем разработать его эффективную профилактику. В широкогеномных исследованиях, проводимых в последние годы, был открыт ген, для которого установлена связь с избыточной массой тела и ожирением, что нашло отражение в его названии — ген FTO (fat mass and obesity-associated gene, ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением). В настоящее время для FTO описано несколько структурных полиморфизмов, среди них rs9939609. Несмотря на то, что имеются убедительные данные о связи данного полиморфизма с ожирением в европейской популяции, результаты работ, проводимых в других этнических группах, противоречивы. Кроме того, работ, посвященных изучению распространенности rs9939609 именно в Российской популяции и оценке его связи с МС и его компонентами, мало.

В связи с этим **целью нашего исследования** явилось изучение взаимосвязи rs9939609 полиморфизма гена FTO с различными компонентами МС среди населения из разных регионов Российской Федерации.

Материалы и методы

Для оценки распространенности МС и его компонентов в Российской популяции репрезентативная выборка была сформирована с использованием «кустовой» выборки, включающей городское население разных городов России: Курска, Калининграда, Санкт-Петербурга. Случайная выборка была стратифицирована по полу и возрасту. Все пациенты были обследованы по показателям, определяющим МС и его факторы риска. Отсутствие данных хотя бы по одному из этих показателей исключало участие данного пациента в исследовании.

Все участники подписали информированное согласие. Всем пациентам были выполнены следующие исследования:

— анкетирование (вопросник включал паспортные данные, анализ образа жизни, наследственности, сопутствующей патологии и лекарственной терапии);

— антропометрия: измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), расчет индекса массы тела (ИМТ);

— измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС);

— скрининговая биохимическая панель: глюкоза, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ);

— определение однонуклеотидного полиморфизма (SNP) rs9939609 гена FTO.

Всего было обследовано 425 человек, 175 мужчин (41,2 %) и 250 женщин (58,8 %), средний возраст пациентов составил $47,2 \pm 0,6$ года.

Уровни глюкозы и ОХ, ХС ЛПВП и ТГ определяли с помощью диагностических наборов Рош Диагностик на аппарате Хитачи-902.

Распространенность МС оценивалась по следующим критериям:

I. Критерии NCEP — АТР III (2001–2005 годы) [8]

Наличие любых трех критериев или более свидетельствовало о МС:

1. ОТ > 102 см у мужчин и > 88 см у женщин;

3. ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л;

3. систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст. или проведение антигипертензивной терапии;

4. ХС ЛПВП < 1,03 ммоль/л у мужчин и < 1,29 ммоль/л у женщин;

5. глюкоза плазмы крови $\geq 6,1$ ммоль/л (в модификации 2005 года $\geq 5,6$ ммоль/л).

II. Критерии IDF (2005 год) [9]

Диагностика МС основана на выявлении АО (ОТ у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см) и любых двух из четырех нижеперечисленных признаков:

1. ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л или же проведение гиполлипидемической терапии;

2. ХС ЛПВП < 1,03 ммоль/л у мужчин и < 1,29 ммоль/л у женщин;

3. систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст. или проведение антигипертензивной терапии;

4. уровень глюкозы в плазме крови ≥ 101 мг/дл ($\geq 5,6$ ммоль/л).

III. Критерии IIS (2009 год) [10]

Наличие трех из пяти нижеприведенных факторов риска свидетельствует о МС:

1. ОТ у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см;

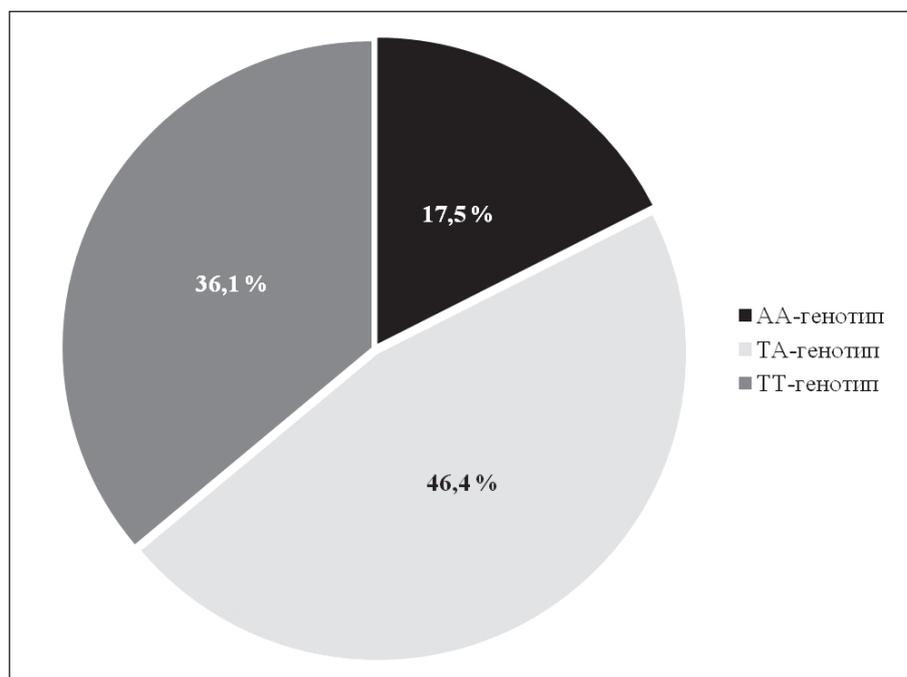
2. ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л или же проведение гиполлипидемической терапии;

3. ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,3 ммоль/л у женщин или же проведение гиполлипидемической терапии;

4. систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст. или проведение антигипертензивной терапии;

5. глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л.

Рисунок. Распространенность генотипов гена FTO



Определение полиморфизма гена FTO выполнялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме «реального времени» с помощью аллель-специфичных праймеров (rs9939609) фирмы Applied Biosystems на амплификаторе Applied Biosystems 7500 Real Time PCR System.

Амплификация проводилась в конечном объеме 25 мкл реакционной смеси. Вместо TaqMan Universal PCR Master Mix для амплификации был использован набор реагентов для проведения ПЦР-РВ фирмы «Синтол», тогда как аллель-специфичные праймеры с флуоресцентным зондом были фирмы Applied Biosystems. Таким образом, реакционная смесь включала 2 мкл геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК); 2,5 мкл дНТФ; 2,5 мкл MgCl₂; 2,5 мкл 10x ПЦР буфера Б; 0,2 мкл Taq ДНК-полимеразы; 1,25 мкл 20x рабочего раствора аллель-специфичных праймеров и флуоресцентных зондов (Applied Biosystems) и 14,05 мкл H₂O.

Полученные в процессе исследования данные обрабатывались с использованием программного пакета Statistica. Данные представлены в виде «среднее ± стандартное отклонение». Для оценки отличий количественных признаков между группами (при их распределении, близком к нормальному) использовали однофакторный дисперсионный анализ, ANOVA. Различия оценивались как значимые при p менее чем 0,05. В случаях большого количества независимых параллельных сравнений (множественные сравнения) порог был снижен до 0,005.

Результаты

Распространенность генотипов гена FTO в изучаемых российских регионах составила: AA — 17,5 %, TA — 46,4 %, TT — 36,1 %. Частота встречаемости минорного аллеля А составила 40,7 % (рис.).

В ходе исследования была выявлена взаимосвязь между AA генотипом гена FTO и массой тела. Так, среди обследуемых мужчин и женщин у пациентов с AA генотипом масса тела была значимо больше — 84,1 кг, по сравнению с пациентами с генотипами TA и TT — 79,7 и 77,5 кг соответственно ($p = 0,01$). Кроме того, в этой группе наблюдалась тенденция к увеличению ИМТ, составившему у носителей AA генотипа 29,7 кг/м², а у носителей TA и TT генотипов — 27,9 и 27,8 кг/м² соответственно ($p = 0,1$) (табл. 1).

У мужчин с AA генотипом гена FTO масса тела, ОТ и ОБ оказались значительно больше, чем у мужчин с генотипами TA и TT (табл. 2). Так, у мужчин с AA генотипом масса тела была 91,6 кг, тогда как у пациентов с TA и TT генотипами масса тела составила 86,4 и 80,0 кг соответственно ($p = 0,001$).

ОТ у мужчин с AA генотипом составила 98,5 см, а у мужчин с TA и TT генотипом этот показатель был равен 94,6 и 93,3 см соответственно ($p = 0,0002$). ОБ у мужчин-носителей AA генотипа в сравнении с мужчинами с TA и TT генотипом составила 109,6; 106,9 и 105,7 см соответственно ($p = 0,0001$) (табл. 2). В группе женщин данные различия выявлены не были.

Таблица 1

ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА, ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА ГЕНА FTO

Показатели	Генотипы			p
	AA (n = 72)	TA (n = 156)	TT (n = 197)	
Масса тела, кг	84,1 ± 2,1	79,7 ± 1,1	77,5 ± 1,1	p = 0,01
Индекс массы тела, кг/м ²	29,7 ± 0,7	27,9 ± 0,4	27,7 ± 0,4	p = 0,1
Уровень глюкозы плазмы крови, ммоль/л	5,6 ± 0,2	5,02 ± 0,1	5,15 ± 0,1	p = 0,04

Таблица 2

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У МУЖЧИН
С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНОТИПАМИ ГЕНА FTO

Показатели	Генотипы			p
	AA	TA	TT	
Масса тела, кг	91,6 ± 3,15	86,4 ± 1,65	80,0 ± 1,46	p = 0,001
Окружность талии, см	98,5 ± 1,8	94,6 ± 1,0	93,3 ± 1,0	p = 0,0002
Окружность бедер, см	109,6 ± 1,3	106,9 ± 0,6	105,7 ± 0,8	p = 0,0001

Таблица 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПОВ

Группы больных		Генотипы			p
		AA	TA	TT	
Пациенты с абдоминальным ожирением (ОТ ≥ 80 см у женщин; ОТ ≥ 94 см у мужчин)	есть абдоминальное ожирение	81,8 %	68,1 %	69,2 %	p = 0,013
	нет абдоминального ожирения	18,2 %	31,9 %	30,8 %	
Пациенты с гипергликемией (глюкоза крови натощак ≥ 5,6 ммоль/л)	есть гипергликемия	37,2 %	26,0 %	30,2 %	p = 0,001
	нет гипергликемии	62,8 %	74,0 %	69,8 %	
Пациенты с АГ (АД ≥ 130/80 мм рт. ст.)	есть АГ	70,5 %	65,2 %	57,0 %	p = 0,18
	нет АГ	29,5 %	34,8 %	43,0 %	
Пациенты с одним или несколькими компонентами МС*	один компонент МС	51,3 %	62,7 %	65,2 %	p = 0,2
	более двух компонентов МС	48,7 %	37,3 %	34,8 %	

Примечание: ОТ — окружность талии; АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; МС — метаболический синдром; * — имеются в виду следующие компоненты МС: ОТ > 102 см у мужчин и > 88 см у женщин, уровень триглицеридов ≥ 1,7 ммоль/л, систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст. или проведение антигипертензивной терапии, холестерин липопротеинов высокой плотности < 1,03 ммоль/л у мужчин и < 1,29 ммоль/л у женщин, глюкоза плазмы крови ≥ 5,6 ммоль/л.

При анализе взаимосвязи rs9939609 гена FTO с показателями углеводного обмена установлено, что среди пациентов с AA генотипом уровень глюкозы в крови был значительно выше, чем у пациентов с ТА и ТТ генотипами: 5,6; 5,0 и 5,1 ммоль/л соответственно ($p = 0,04$) (табл. 1).

При анализе группы пациентов с разными генотипами было установлено, что среди больных с AA генотипом значительно чаще встречались пациенты с АО, чем среди пациентов с другими генотипами: в 81,8 % по сравнению с 68,1 % (ТА генотип) и 69,2 % (ТТ генотип) соответственно ($p = 0,013$) (табл. 3). Помимо этого, в группе больных с AA генотипом гена FTO значимо чаще встречались пациенты с повышенным содержанием глюкозы крови: 37,2 % (AA генотип), 26,0 % (ТА генотип) и 30,2 % (ТТ генотип) ($p = 0,001$). В группе пациентов гомозиготных по А аллелю наблюдалась тенденция к увеличению доли больных АГ в сравнении с пациентами с другими генотипами: 70,5 % против 65,2 % (ТА генотип) и 57 % (ТТ генотип) ($p = 0,18$).

В группе пациентов с AA генотипом наблюдалась тенденция к увеличению доли пациентов, имеющих более двух признаков МС ($p = 0,2$): 48,7 % (AA генотип) против 37,3 % (ТА генотип) и 34,8 % (ТТ генотип) (табл. 2).

Обращает на себя внимание тот факт, что в группе пациентов, гомозиготных по А аллелю, доля больных с низким уровнем ХС ЛПВП ($\leq 1,29$ ммоль/л для женщин и $\leq 1,03$ ммоль/л для мужчин) была значимо меньше, чем в группе с ТТ генотипом: 51,3 и 54,1 % соответственно ($p < 0,0001$), также в этой группе наблюдалась тенденция к уменьшению числа пациентов с повышенным уровнем ТГ ($\geq 1,7$ ммоль/л), в сравнении с пациентами с ТА и ТТ генотипом: 34,6; 36,8 и 36,1 % соответственно ($p = 0,4$).

Обсуждение

Появление широкогеномных исследований (GWAS), в которых возможно одномоментное генотипирование сотен тысяч SNP, позволило выявить новые гены, связанные с развитием СД2 и АО, однако функция этих генов и то, каким образом реализуется эта взаимосвязь, долгое время были неясны [11–13]. К таким генам относится ген FTO или ген, ассоциированный с избыточной массой тела и ожирением. Ген FTO расположен в 16-й хромосоме и состоит из 9 экзонов. В настоящее время установлено, что он кодирует 2-оксоглутарат-зависимую оксигеназу, участвующую в деметилировании нуклеиновых кислот, однако прямые физиологические функции этого гена до конца не изучены. Несмотря на то, что за последнее время

увеличилось количество работ, посвященных ассоциации гена FTO с ИМТ, ожирением, СД2, до сих пор не ясно, каким образом осуществляется эта взаимосвязь. Впервые взаимосвязь между SNP гена FTO и СД2 была продемонстрирована в 2007 году в исследовании GWAS. В дальнейшем было установлено, что эта взаимосвязь реализуется через влияние на ИМТ [12–15]. Так, Т.М. Frayling с соавторами установили, что у носителей А аллеля гена FTO (rs9939609) были большая масса тела и повышенный риск развития ожирения (OR 1,7) в сравнении с лицами, гомозиготными по Т аллелю. Авторы подчеркивают, что данная взаимосвязь наблюдалась у участников исследования в течение длительного периода наблюдения (с детского и до пожилого возраста) [14]. Похожие результаты были получены в другом исследовании, М. Kaakinen с соавторами проанализировали данные популяционного исследования, проводившегося в северных районах Финляндии с 1966 года, и установили наличие взаимосвязи ИМТ с rs9939609 полиморфизмом гена FTO, которая также сохранялась в течение всего периода наблюдения за обследуемыми, от момента рождения и до 31-летнего возраста. У обследуемых с AA генотипом ИМТ был больше, чем у участников исследования с другими генотипами [16].

Обсуждаются различные механизмы влияния гена FTO на возникновение избыточной массы тела и ожирения. Высказано предположение, что в связи с тем, что FTO экспрессируется главным образом в гипоталамусе, то связь с ожирением осуществляется через изменение пищевого поведения. Эту гипотезу подтверждают работы ряда авторов. Так, L. Brunkwall с соавторами (2013) в исследовании, включившем около 23000 обследуемых разного возраста, установили, что носительство А аллеля гена FTO (rs9939609) ассоциируется с определенным пищевым поведением, с предпочтением к употреблению в пищу высококалорийных продуктов, с нарушением возникновения чувства насыщения [17]. Другие исследователи находят, что носительство А-аллеля данного гена (rs9939609) связано с увеличением риска возникновения избыточной массы тела или ожирения, но независимо от количества потребляемой пищи и ее калорийности [18].

В настоящей работе мы также подтвердили наличие взаимосвязи между AA генотипом гена FTO и массой тела в группе обследуемых обоих полов. При этом в нашей работе взаимосвязь между AA генотипом гена FTO и весом, а также ОТ и ОБ была показана только для группы мужчин. Похожие результаты наблюдались в работе других исследователей, С.М. Phillips с соавторами (2012) в своем исследовании установили, что ОТ

и ИМТ были значимо больше в группе мужчин с АА генотипом, тогда как в группе женщин с АА генотипом различия данных показателей были незначимы [18]. Подтверждает наличие взаимосвязи между АА генотипом гена FTO и АО также тот факт, что в группе пациентов с АО ($OT \geq 80$ см; $OT \geq 94$ см) доля пациентов с АА генотипом оказалась значимо большей, чем в группе пациентов без АО. Данные, подтверждающие взаимосвязь гена FTO с ИМТ, получены также в работе российских коллег. В исследовании, проводимом в Свердловском регионе, было установлено, что АА генотип чаще встречался среди лиц с ожирением ($ИМТ > 30$ кг/м²) [19].

По результатам метаанализа 59 исследований, включивших в общей сложности более 40000 пациентов с ожирением и свыше 60000 здоровых человек, составивших группу контроля, установлено, что 5 полиморфизмов гена FTO, среди которых и rs9939609, ассоциированы с риском возникновения ожирения, для rs9939609 полиморфизма отношение шансов (ОШ) составляет 1,31 [95 % доверительный интервал (ДИ) 1,26–1,36] [20]. Следует отметить, что взаимосвязь между ИМТ и SNP гена FTO rs9939609 была продемонстрирована в GWAS исследованиях, проводимых в европейской популяции, однако для других этнических групп (Китай, Япония, Океания) эти данные противоречивы: одни исследователи находят эту взаимосвязь, тогда как другие ее не обнаруживают [5, 21–24]. М.С. Ng с соавторами (2008) в исследовании, проводимом в Восточной Азии, установили, что взаимосвязь между геном FTO и ИМТ у азиатов слабее, чем у представителей европеоидной расы [25]. М. Nogikoshi с соавторами (2007), проводившие подобное исследование среди населения Японии, не обнаружили взаимосвязи между геном FTO и ИМТ. Они объясняют это тем, что среди японцев встречаемость А аллеля существенно ниже в сравнении с представителями европейской популяции [26]. В связи с этим актуальным представлялось изучение связи данного полиморфизма с различными компонентами МС именно в Российской популяции, которая является достаточно разнородной по этническому и национальному составу, тем более что работ, посвященных изучению распространенности генотипов гена FTO и связи полиморфизмов данного гена с МС, недостаточно. По результатам нашей работы, встречаемость минорного аллеля А составляет 40,7 %, что несколько выше, чем в европейской популяции (35,5 %), однако практически совпадает с данными других российских исследователей, изучавших частоту А аллеля в Свердловском регионе Российской Федерации (42,3 %) [19].

В нашей работе для верификации МС были использованы различные критерии диагностики, это обусловлено тем, что до сих пор не существует единого диагностического подхода к его выявлению. Исходно, когда в 1988 году G. Reaven высказал предположение о том, что гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемия, АГ и снижение ХС ЛПВП могут быть объединены в единый синдром, он предполагал, что в основе лежит инсулинорезистентность. Тогда АО не было отнесено к числу обязательных составляющих [27]. Спустя непродолжительный период времени в 1989 году J. Kaplan назвал АО обязательным компонентом этого симптомокомплекса, термин «метаболический синдром» появился только в 1991 году, однако до сих пор не разработан единый диагностический подход к верификации МС. При этом наиболее «жесткими» из представленных критериев являются критерии IDF, где в качестве основного обязательного компонента рассматривается АО ($OT \geq 94$ см у мужчин и ≥ 80 см у женщин). В данной работе мы оценивали взаимосвязь между геном FTO и компонентами МС, диагностированного по разным критериям.

Помимо взаимосвязи гена FTO с ИМТ, ряд исследователей обнаруживают также ассоциацию между FTO и различными компонентами МС: уровнем глюкозы плазмы крови, уровнями липопротеинов и триглицеридов [28].

В нашем исследовании мы установили взаимосвязь между АА генотипом гена FTO и уровнем глюкозы плазмы крови. У пациентов с данным генотипом он был значимо выше, а в группе пациентов с гипергликемией доля пациентов с АА генотипом была значительно больше. Кроме того, в группе участников исследования с АА генотипом наблюдалась тенденция к увеличению доли пациентов с АГ.

При анализе ассоциации rs9939609 полиморфизма гена FTO с показателями липидного обмена мы не обнаружили взаимосвязи между АА генотипом и нарушениями липидного спектра, характерными для МС. Более того, было установлено, что в группе больных с АА генотипом доля больных с низким уровнем ЛПВП была значительно меньше, чем в группе с ТТ генотипом, также в группе пациентов с АА генотипом наблюдалась тенденция к уменьшению доли лиц с повышенным уровнем ТГ. Сходные данные были получены в работе D.A. De Luis с соавторами (2013). Они объясняют этот факт тем, что обследуемые группы могли различаться по возрасту, полу, этнической принадлежности, различным пищевым пристрастиям [29]. В ходе анализа результатов своей работы мы делали поправку на пол и

возраст пациентов, однако некоторые различия, касающиеся диетических пристрастий, могли быть не учтены, что, возможно, объясняет полученные результаты.

По данным метаанализа, включившего свыше 12000 участников, сообщается о взаимосвязи rs9939609 гена FTO и риском возникновения МС (ОШ 1,19; 95 % ДИ 1,10–1,25) [28]. Схожие результаты получены в ходе метаанализа, проведенного Н. Wang с соавторами (2012), ОШ составило 1,19 (95 % ДИ 1,12–1,27) [30]. Однако при этом ряд авторов не находит указанной взаимосвязи между АА генотипом (rs9939609) и риском развития МС [29], но отмечает, что у пациентов-носителей А-аллеля (ТА и АА генотип), имеющих избыточную массу тела или ожирение, риск развития МС в 6 раз выше, а риск развития отдельных компонентов МС, в частности АГ, в 5 раз выше в сравнении с пациентами с ТТ генотипом и нормальным ИМТ [31]. Таким образом, наряду с хорошо известным фактом, что наличие ожирения увеличивает риск возникновения МС, имеются новые данные: риск возникновения МС у пациентов с избыточной массой тела или ожирением и с АА или ТА генотипом гена FTO (rs9939609) выше, чем у пациентов с ТТ генотипом. В этой связи важным представляется выделение среди пациентов, уже имеющих риск развития сердечно-сосудистой патологии, дополнительную группу генетического риска, для которых рекомендации по контролю веса позволят избежать развития МС.

Выводы

В своей работе мы подтвердили, что в Российской популяции полиморфизм гена FTO rs9969309 связан не только с АО, но и с другими компонентами МС, такими как гипергликемия и АГ. Более того, носительство А-аллеля гена FTO может быть связано с присутствием сразу нескольких компонентов МС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Благодарности

Работа поддержана Министерством образования и Науки Российской Федерации (Соглашение № 8799) в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России».

Литература

1. Zimmet P., Alberti K.G., Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic // *Nature*. — 2001. — Vol. 414, № 6865. — P. 782–787.
2. Kuczmarski R.J., Flegal K.M., Campbell S.M. et al. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991 // *J. Am. Med. Assoc.* — 1994. — Vol. 272, № 3. — P. 205–211.
3. Ogden C.L., Carroll M.D., Curtin L.R., McDowell M.A., Tabak C.J., Flegal K.M. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004 // *J. Am. Med. Assoc.* — 2006. — Vol. 295, № 13. — P. 1549–1555.
4. Hossain P., Kawar B., El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world — a growing challenge // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356, № 3. — P. 973–973.
5. Haslam D.W., James W.P.T. Obesity // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366, № 9492. — P. 1197–1209.
6. Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н. и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ // *Рос. кардиол. журн.* — 2012 — Т. 94, № 2. — С. 55–62. / Rotar O.P., Libis R.A., Isaeva E.N. et al. The prevalence of metabolic syndrome in different cities of Russian Federation // *Russian Cardiology Journal [Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal]*. — 2012. — Vol. 94, № 2. — P. 55–62 [Russian].
7. Беляева О.Д., Березина А.В., Баженова Е.А. и др. Распространенность и варианты метаболического синдрома у пациентов с абдоминальным ожирением — жителей Санкт-Петербурга // *Артериальная гипертензия*. — 2012. — Т. 18, № 3. — С. 234–242. / Belyaeva O.D., Berezina A.V., Bazhenova E.A. et al. Prevalence and forms of the metabolic syndrome in patients with abdominal obesity — in population of St Petersburg // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2012. — Vol. 18, № 3. — P. 234–242 [Russian].
8. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement // *Circulation*. — 2005. — Vol. 112, № 17. — P. 2735–2752.
9. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Accessed August 24, 2005.
10. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. International Diabetes Federation Task Force on epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. 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. — Vol. 120, № 16. — P. 1640–1645.
11. Wheeler E., Barroso I. Genome-wide association studies and type 2 diabetes // *Briefing Function. Genom.* — 2011. — Vol. 10, № 2. — P. 52–70.
12. Saunders C.L. Meta-analysis of genome-wide linkage studies in BMI and obesity // *Obesity*. — 2007. — Vol. 15, № 9. — P. 2263–2275.
13. Samuel J.-L., Schab M.C., Zaugg M., Mamas M., Dunn W.B., Swynghedauw B. Genomics and cardiac metabolism // *Cardiovasc. Res.* — 2008. — Vol. 79, № 2. — P. 218–227.
14. Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N. et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity // *Science*. — 2007. — Vol. 316, № 5826. — P. 889–894.

15. Scuteri A., Sanna S., Chen W.M. et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits // *Plos. Genet.* — 2007. — Vol. 3, № 7. — P. e.15.
16. Kaakinen M., Läärä E., Pouta A. et al. Life-course of a fat mass and obesity-associated (FTO) gene variant and body mass index in the northern Finland birth cohort 1966 using structural equation modeling // *Am. J. Epidemiol.* — 2010. — Vol. 172, № 6. — P. 653–665.
17. Brunkwall L., Ericson U., Hellstrand S., Gullberg B., Orho-Melander M., Sonestedt E. Genetic variation in the fat mass and obesity-associated gene (FTO) in association with food preference in healthy adults // *Food and Nutrition research.* — 2013. — № 57. — doi: 10.3402/fnr.v57i0.20028. — [Electronic resource]. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3625705/>
18. Phillips C.M., Kesse-Guyot E., McManus R. et al. High dietary saturated fat intake accentuates obesity risk associated with the fat mass and obesity-associated gene in adults // *Nutrition.* — 2012. — Vol. 142, № 5. — P. 824–831.
19. Батулин А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В. и др. Изучение полиморфизма rs 9939609 гена FTO у населения Свердловской области // *Вопросы питания.* — 2012. — Т. 81, № 5. — С. 28–32. / Baturin A.K., Sorokina E.Ju., Pogozheva A.V. et al. Assessment of FTO gene polymorphism rs9939609 in Sverdlovskaya region // *Nutrition Issues [Voprosy Pitaniya].* — 2012. — Vol. 81, № 5. — P. 28–32 [Russian].
20. Peng S., Zhu Y., Xu F., Ren X., Li X., Lai M. FTO gene polymorphisms and obesity risk: meta-analysis // *BMC Med.* — 2011. — Vol. 9. — P. 71
21. Dina C., Meyre D., Gallina S. et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity // *Nat. Gen.* — 2007. — Vol. 39, № 6. — P. 724–726.
22. Li H.X., Wu Y., Lcos R.J.F. et al. Variants in the fat mass and obesity-associated (FTO) gene are not associated with obesity in a Chinese Han population // *Diabetes.* — 2008. — № 57. — P. 264–268.
23. Ohashi J., Naka I., Kimura R. et al. FTO polymorphisms in oceanic populations // *J. Hum. Gen.* — 2007. — Vol. 52, № 12. — P. 1031–1035.
24. Fang H., Zhy Y., Du S. et al. Variant rs9939609 in the FTO gene is associated with body mass index among Chinese children // *BMC Med. Genet.* — 2010. — № 11. — P. 136–148.
25. Ng M.C., Park K.S., Oh B. et al. Implication of genetic variants near TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, and FTO in type 2 diabetes and obesity in 6719 Asians // *Diabetes.* — 2008. — Vol. 57, № 8. — P. 2226–2223.
26. Horikoshi M., Hara K., Ito C. et al. Variations in the HHEX gene are associated with increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population // *Diabetologia.* — 2007. — Vol. 50, № 12. — P. 2461–2466.
27. Reaven G.M., Chen Y.D., Jeng C.Y. et al. Relationship between plasma glucose and insulin concentration, glucose production, and glucose disposal in normal subjects and patients with non-insulin-dependent diabetes // *J. Clin. Invest.* — 1988. — Vol. 82, № 1. — P. 21–25.
28. Freathy R.M., Timpson N.J., Lawlor D.A. et al. Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effects on BMI // *Diabetes.* — 2008. — Vol. 57, № 5. — P. 1419–1426.
29. De Luis D.A., Aller R., Conde R., Izaola O., de la Fuente B., Sagrado M.G. Relation of the rs9939609 gene variant in FTO with metabolic syndrome in obese female patients // *J. Diabetes Complications.* — 2013. — Vol. 27, № 4. — P. 346–350.
30. Wang H., Dong S., Xu H. et al. Genetic variants in FTO associated with metabolic syndrome: a meta- and gene-based analysis // *Mol. Biol. Rep.* — 2012. — Vol. 39, № 5. — P. 5691–5698.
31. Baik I., Shin C. Interactions between the FTO rs9939609 polymorphism, body mass index, and lifestyle-related factors on metabolic syndrome risk // *Nutr. Res. Pract.* — 2012. — Vol. 6, № 1. — P. 78–85.