

Полиморфизм S19W гена аполипопротеина A5 и эффективность терапии аторвастатином и фенофибратом у больных сахарным диабетом 2-го типа

С. А. Скорюкова¹, М. В. Ким², А. А. Быстрова^{1,2},
А. Ю. Бабенко^{1,2}, Е. И. Баранова^{1,2}, С. Н. Пчелина¹

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Скорюкова Светлана Анатольевна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, ул. Пархоменко, д. 15,
Санкт-Петербург, Россия, 194156.
E-mail: skorsvetlana@mail.ru

Статья поступила в редакцию
24.07.15 и принята к печати 17.11.15.

Резюме

Цель исследования — сравнить эффективность монотерапии аторвастатином и комбинированной терапии аторвастатином и фенофибратом у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа с различными генотипами полиморфизма S19W гена аполипопротеина A5 (APOA5). **Материалы и методы.** Обследовано 135 больных СД 2-го типа, 114 женщин и 21 мужчина (средний возраст — $59,34 \pm 0,3$ года), не получающих гиполипидемическую терапию, находящихся преимущественно на терапии бигуанидами, с уровнем гликированного гемоглобина менее 8,0%. Выполнена оценка клинических данных, показателей липидного спектра крови и молекулярно-генетическое исследование. Пациентам назначена терапия аторвастатином в дозе 20 мг в сутки. Больным, не достигшим целевых уровней показателей липидного спектра крови ($n = 46$), через 3 месяца к лечению добавлен фенофибрат в дозе 145 мг в сутки. **Результаты.** Через 3 месяца терапии аторвастатином положительная динамика показателей липидного спектра отмечалась у всех пациентов, но более значимое снижение уровней триглицеридов (ТГ) и холестерина (ХС) липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) произошло у больных СД 2-го типа с генотипом SS по сравнению с пациентами — носителями генотипа SW ($p = 0,015$ и $p = 0,025$ соответственно). Через 3 месяца комбинированной терапии у 46 пациентов, не достигших целевых значений липидного спектра крови на монотерапии статинами, наблюдалась положительная динамика параметров липидограммы, но статистически значимых различий между группами пациентов с генотипами SS и SW выявлено не было. Обнаружена тенденция к более выраженному снижению уровней общего ХС, ТГ и ХС ЛПОНП у носителей генотипа SW по сравнению с носителями генотипа SS. Также у пациентов с генотипом SW отмечалась тенденция к парадоксальному снижению ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) на фоне терапии аторвастатином и фенофибратом, у носителей генотипа SS уровень ХС ЛПВП не изменился. **Выводы.** Полученные результаты позволяют предположить, что полиморфные варианты гена APOA5 могут играть роль в фармакогенетике гиполипидемической терапии при СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, ген аполипопротеина A5, аторвастатин, фенофибрат

Для цитирования: Скорюкова С. А., Ким М. В., Быстрова А. А., Бабенко А. Ю., Баранова Е. И., Пчелина С. Н. Полиморфизм S19W гена аполипопротеина A5 и эффективность терапии аторвастатином и фенофибратом у больных сахарным диабетом 2-го типа. Артериальная гипертензия. 2015;21(6):597–603. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-595-603.

S19W apolipoprotein A5 gene polymorphism and efficiency of atorvastatin and fenofibrate in type 2 diabetes mellitus

S.A. Skoryukova¹, M.V. Kim², A.A. Bystrova^{1,2},
A.Yu. Babenko^{1,2}, E.I. Baranova^{1,2}, S.N. Pchelina¹

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

² V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Svetlana A. Skoryukova,
V.A. Almazov Federal North-West Medical
Research Centre, 15 Parkhomenko avenue,
St Petersburg, 194156 Russia.
E-mail: skorsvetlana@mail.ru

Received 24 July 2015;
accepted 17 November 2015.

Abstract

Objective. To compare the efficiency of atorvastatin monotherapy and combined therapy (atorvastatin and fenofibrate) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) depending on the genotype of S19W apolipoprotein A5 gene polymorphism (*APOA5*). **Design and methods.** Altogether 135 patients with T2DM were enrolled, 114 women and 21 men (mean age $59,3 \pm 0,3$ years) taking biguanides, with HbA1c $< 8,0\%$. None of them received lipid-lowering therapy. Clinical data, serum lipids and genetic variants of *APOA5* were assessed. Atorvastatin monotherapy (20 mg/day/3 months) was initially prescribed with subsequent change to the combination therapy by atorvastatin and fenofibrate (20 mg + 145 mg/day/3 months). **Results.** Three-month monotherapy led to a significant reduction in triglycerides (TG) and very low density lipoproteins cholesterol (VLDL-cholesterol) levels in patients with SS genotype compared to carriers of SW genotype ($p = 0,015$ and $p = 0,025$, respectively). At the same time, after 3-month combination therapy no differences were found between *APOA5* variants. There was a trend towards greater reduction in total cholesterol, TG, and VLDL-cholesterol in SW-carriers compared to SS-carriers. There was a paradoxical decrease in high density lipoproteins cholesterol (HDL-cholesterol) in patients with SW genotype, while it remained unchanged in patients with SS genotype. **Conclusions.** Our results suggest that polymorphic variants in *APOA5* may affect pharmacogenetics of lipid-lowering therapy in T2DM.

Key words: diabetes mellitus, apolipoprotein A5 gene, atorvastatin, fenofibrate

For citation: Skoryukova SA, Kim MV, Bystrova AA, Babenko AYu, Baranova EI, Pchelina SN. S19W apolipoprotein A5 gene polymorphism and efficiency of atorvastatin and fenofibrate in type 2 diabetes mellitus. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(6):597–603. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-6-595-603.

Введение

Дислипидемия у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа характеризуется повышением уровня триглицеридов (ТГ), мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижением холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). На основании исследований последних лет складывается представление о том, что важная роль в развитии атерогенных дислипидемий и выраженности ответа на гиполипидемическую терапию принадлежит не только таким факторам, как

характер питания, вес, наличие вредных привычек, образ жизни человека, но и влиянию генетических факторов. Влияние различных генетических детерминант на липидный спектр крови человека активно изучается. Учитывая, что гены, входящие в состав генного кластера аполипопротеинов *A1/C3/A4/A5*, играют важную роль в регуляции метаболизма богатых триглицеридами липопротеинов и ЛПВП, изучению роли их функционально значимых полиморфизмов в патогенезе липидных нарушений при СД 2-го типа придается большое значение.

Большинство работ посвящено изучению генов апо-липопротеинов А1, С3 и А4. Наименее изучен недавно открытый ген аполипопротеина А5 (*APOA5*), участвующий в регуляции метаболизма триглицеридсодержащих частиц. Среди полиморфизмов гена *APOA5*, описанных к настоящему времени, наиболее значимым влиянием на липидный спектр обладают полиморфизмы S19W и -1131T > C [1, 2], для минорных аллелей которых отмечена связь с увеличением риска развития гипертриглицеридемии. При анализе влияния S19W полиморфизма гена *APOA5* на показатели липидного метаболизма у пациентов с различными вариантами дислипидемий более высокая встречаемость аллеля 19W была выявлена у пациентов с гипертриглицеридемией (ГТГ) по сравнению с лицами контрольной группы [3]. J. Wang (2008) отметил данный полиморфизм как одну из наиболее значимых генетических детерминант развития тяжелой ГТГ (ТГ > 10 ммоль/л), повышающей риск ее развития в 6 раз при носительстве аллеля 19W [3]. Тенденция к более высоким уровням ТГ и более низким уровням ХС ЛПВП отмечена и у пациентов с СД 2-го типа — носителей генотипа WW, но статистической значимости она достигала не во всех исследованиях.

Среди механизмов, посредством которых *APOA5* оказывает влияние на липидный метаболизм, рассматривается усиление липолиза богатых триглицеридами частиц в плазме путем активации фермента липопротеиновой липазы [4], увеличение захвата клетками печени ремнантов липопротеинов и снижение продукции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [5]. Кроме того, установлено влияние повышенной продукции *APOA5* на метаболизм ЛПВП, сопровождающееся увеличением числа и размеров частиц [4]. Полиморфизм S19W связан с заменой нуклеотидов в 56-м положении кодирующей области гена *APOA5*; это приводит к изменению структуры и нарушению функциональной активности аполипопротеина А5, что в свою очередь может способствовать формированию атерогенных изменений липидного спектра крови.

Между тем имеются лишь немногочисленные работы о влиянии данного полиморфизма на характер ответа на гиполипидемическую терапию в зависимости от его генотипа у больных СД 2-го типа.

Статины однозначно определены как терапия первой линии при лечении дислипидемий у больных СД 2-го типа [6, 7]. Несмотря на то, что эффективность лечения статинами является очень высокой, далеко не все пациенты достигают целевых значений показателей липидного спектра крови [8]. В качестве возможных причин недостаточной эффективности может рассматриваться

влияние генетических факторов. Производные фиброевой кислоты — агонисты рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором, альфа (peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR- α -рецепторы) могут добавляться в качестве 2-го препарата к терапии статинами у пациентов с выраженной ГТГ, которая часто имеет место при СД 2-го типа и метаболическом синдроме. Наиболее популярным препаратом данной группы является фенофибрат. Лечение фенофибратом приводит к снижению уровня ТГ, повышению уровня ХС ЛПВП и снижению концентрации мелких плотных частиц ЛПНП [9]. В современных международных рекомендациях добавление фибратов не обозначено как обязательная мера в лечении дислипидемий при СД 2-го типа. Тем не менее, у пациентов с СД 2-го типа и смешанной дислипидемией комбинация аторвастатина с фенофибратом (20/200 мг в день) приводила к более выраженному снижению уровней ХС ЛПНП и ТГ, а также к большему повышению уровня ХС ЛПВП по сравнению с монотерапией фенофибратом или симвастатином в эквивалентной дозе. Более того, комбинированная терапия способствовала достижению целевых уровней липидов у большей доли пациентов [10]. X. P. Li с соавторами в 2013 году также отметил высокую эффективность комбинированной терапии «статин + фенофибрат» в лечении пациентов с острым коронарным синдромом и ГТГ [11]. В этой работе было выявлено не только более выраженное снижение уровней ТГ, общего ХС и уровней ХС ЛПНП на фоне комбинированной терапии по сравнению с монотерапией статином ($p < 0,05$), но и более выраженное увеличение уровней ХС ЛПВП и аполипопротеина А5 ($p < 0,05$).

В ряде исследований были предприняты попытки оценить роль полиморфных вариантов гена *APOA5* в ответе на терапию статинами у больных СД 2-го типа. В работе Y. Liu (2009) продемонстрировано, что носительство минорного аллеля 19W гена *APOA5* было связано с более выраженным снижением ТГ и ХС ЛПОНП на фоне лечения фенофибратом ($p = 0,0004$ и $0,018$ соответственно) и при этом — со снижением уровня ХС ЛПВП [12]. Отсутствие исследований с однозначными результатами у пациентов с СД 2-го типа требует продолжения изучения связи вариантов гена *APOA5* с характером ответа на гиполипидемическую терапию в этой группе больных. Для этой цели популяция больных СД 2-го типа и/или метаболическим синдромом является оптимальной, учитывая, что все имеющиеся данные указывают на связь полиморфизмов *APOA5* с выраженностью снижения уровня ТГ и изменением уровня ХС ЛПВП, параметров, уровни

которых значительно изменены именно при данных патологиях.

В связи с этим **целью** настоящего **исследования** стала оценка показателей липидного спектра крови и эффективности ответа на комбинированную терапию аторвастатином и фенофибратом у больных СД 2-го типа с различными генотипами S19W полиморфизма гена *APOA5*.

Материалы и методы

Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет (мужчины и женщины); наличие СД 2-го типа; отсутствие гипополипидемической терапии на момент включения в исследование; стабильная (более 3 месяцев) терапия бигуанидами (монотерапия или в сочетании с другими пероральными сахароснижающими препаратами); уровень гликированного гемоглобина менее 8,0%

(7,2 ± 0,1 %); отсутствие некомпенсированных нарушений функции щитовидной железы (состояние эутиреоза); подписание информированного согласия на участие в данном исследовании. В исследование не включали пациентов с тяжелыми осложнениями СД (пролиферативный ретинит, хроническая почечная недостаточность, язвенные дефекты и ампутации стоп диабетического генеза), хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса, неконтролируемой артериальной гипертензией, инфарктом миокарда и острым нарушением мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев, тяжелым поражением печени, психическими заболеваниями, острыми инфекционными заболеваниями.

В соответствии с данными критериями в исследование включено 135 больных СД 2-го типа, из них 114 женщин и 21 мужчина (средний воз-

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИСХОДНЫХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

| Показатель | Все пациенты n = 135 | Мужчины, n = 21 | Женщины, n = 114 | P |
|------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------|
| Возраст, годы | 58,7 ± 0,5 (M = 60,0) n = 133 | 57,3 ± 0,1 (M = 60,0) n = 23 | 58,9 ± 0,5 (M = 60,0) n = 110 | 0,306 |
| ИМТ, кг/м ² | 33,3 ± 0,4 (M = 33,2) n = 135 | 33,1 ± 0,1 (M = 32,3) n = 23 | 33,3 ± 0,5 (M = 33,6) n = 112 | 0,712 |
| HbA1c, % | 7,2 ± 0,1 (M = 6,8) n = 135 | 7,6 ± 0,3 (M = 7,3) n = 23 | 7,1 ± 0,1 (M = 6,7) n = 112 | 0,117 |
| Общий ХС, ммоль/л | 6,9 ± 0,1 (M = 6,8) n = 135 | 6,5 ± 0,4 (M = 6,6) n = 23 | 6,9 ± 0,1 (M = 6,8) n = 112 | 0,265 |
| ТГ, ммоль/л | 2,5 ± 0,1 (M = 2,3) n = 124 | 2,8 ± 0,4 (M = 2,4) n = 21 | 2,5 ± 0,1 (M = 2,3) n = 103 | 0,931 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1,4 ± 0,1 (M = 1,3) n = 77 | 1,3 ± 0,1 (M = 1,3) n = 8 | 1,4 ± 0,1 (M = 1,3) n = 69 | 0,947 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 4,4 ± 0,2 (M = 4,3) n = 78 | 4,1 ± 0,5 (M = 4,1) n = 8 | 4,4 ± 0,2 (M = 4,3) n = 70 | 0,553 |
| ХС ЛПОНП, ммоль/л | 1,2 ± 0,5 (M = 1,1) n = 123 | 1,3 ± 0,2 (M = 1,1) n = 21 | 1,1 ± 0,1 (M = 1,1) n = 102 | 0,976 |
| КА | 4,6 ± 2,4 (M = 4,4) n = 77 | 4,1 ± 0,5 (M = 4,4) n = 8 | 4,6 ± 0,3 (M = 4,4) n = 69 | 0,777 |

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; HbA1c — гликозилированный гемоглобин; ХС — холестерин; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; КА — коэффициент атерогенности; n — количество больных; p — уровень значимости различий; M — медиана.

раст — $59,34 \pm 0,3$ года). По половой принадлежности в данной группе существенных различий в клинической характеристике и липидном спектре крови не наблюдалось, поэтому мужчины и женщины были объединены в одну группу (табл. 1). Всем пациентам проведена оценка клинических и антропометрических данных, анализ показателей углеводного обмена, липидного спектра крови, молекулярно-генетическое исследование. Показатели липидного спектра крови оценивались до начала гиполипидемической терапии, через 3 месяца лечения статинами и еще через 3 месяца комбинированной терапии аторвастатином и фенофибратом у 46 пациентов, которые не достигли целевых показателей липидов на монотерапии статином. Молекулярно-генетическое исследование проводилось в лаборатории высокотехнологичных методов молекулярного анализа ДНК ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. Забор венозной крови осуществлялся утром натощак не менее

чем через 12 часов после последнего приема пищи. Показатели липидного спектра крови определялись ферментным методом на биохимическом анализаторе «COBAS INTEGRA 400» (Roche, Швейцария) в сыворотке крови (единицы измерения — ммоль/л). Содержание ХС ЛПОНП определяли расчетным методом по формуле: $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ} / 2,2$; ХС-ЛПНП — по формуле W. Friedewald: $\text{ХС ЛПНП} = \text{общий ХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ} / 2,2)$, а коэффициент атерогенности (КА) — по формуле: $\text{КА} = \text{общий ХС} - \text{ХС ЛПВП} / \text{ХС ЛПВП}$. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе Bio-Rad D-10 (единицы измерения — %). Индекс НОМА-IR рассчитывался по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$. Уровень тиреотропного гормона (единицы измерения — мкМЕ/л) определялся на иммуноферментном анализаторе «ARCHITECT»® i 1000SR (Abbott, США). Оценка

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ИСХОДНЫХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА — НОСИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПОВ S19W ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА APOA5

| Показатель | Все пациенты n = 135 | Генотип SS n = 117 | Генотип SW n = 18 | p SS/SW |
|------------------------|------------------------------|---|--|------------|
| Возраст, годы | $58,7 \pm 0,5$ (M = 60,0) | $58,6 \pm 0,5$ (M = 60,0) | $59,6 \pm 0,9$ (M = 60,0) | 0,622 |
| ИМТ, кг/м ² | $33,3 \pm 0,4$ (M = 33,2) | $33,4 \pm 0,5$ (M = 33,5) | $32,6 \pm 1,2$ (M = 32,3) | 0,549 |
| HbA1c, % | $7,2 \pm 0,1$ (M = 6,8) | $7,3 \pm 0,1$ (M = 6,8) | $7,0 \pm 0,3$ (M = 6,5) | 0,734 |
| Общий ХС, ммоль/л | $6,9 \pm 0,1$ (M = 6,8) | $6,84 \pm 0,124$ (M = 6,85) n = 117 | $6,85 \pm 0,398$ (M = 6,48) n = 18 | 0,565 |
| ТГ, ммоль/л | $2,5 \pm 0,1$ (M = 2,3) | $2,65 \pm 0,141$ (M = 2,38) n = 106 | $1,85 \pm 0,177$ (M = 1,93) n = 18 | 0,015 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | $1,4 \pm 0,1$ (M = 1,3) | $1,29 \pm 0,047$ (M = 1,25) n = 65 | $1,76 \pm 0,166$ (M = 1,69) n = 12 | 0,006 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | $4,4 \pm 0,2$ (M = 4,3) | $4,40 \pm 0,154$ (M = 4,35) n = 66 | $4,39 \pm 0,604$ (M = 3,90) n = 12 | 0,708 |
| ХС ЛПОНП, ммоль/л | $1,2 \pm 0,5$ (M = 1,1) | $1,20 \pm 0,064$ (M = 1,08) n = 106 | $0,86 \pm 0,082$ (M = 0,88) n = 17 | 0,032 |
| КА | $4,6 \pm 2,4$ (M = 4,4) | $4,77 \pm 0,258$ (M = 4,46) n = 65 | $3,43 \pm 0,530$ (M = 3,39) n = 12 | 0,053 |

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; HbA1c — гликозилированный гемоглобин; ХС — холестерин; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; КА — коэффициент атерогенности; n — количество больных; p — уровень значимости различий; M — медиана.

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДОГРАММЫ
У НОСИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПОВ S19W ПОЛИМОРФИЗМА
ГЕНА APOA5 ПОСЛЕ 3 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ**

| Показатель | SS | SW | p |
|-------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|-------|
| Общий ХС, ммоль/л | 5,71 ± 0,154 (M = 5,67) n = 107 | 5,73 ± 0,348 (M = 5,26) n = 18 | 0,913 |
| ТГ, ммоль/л | 2,08 ± 0,118 (M = 1,80) n = 103 | 1,68 ± 0,206 (M = 1,70) n = 15 | 0,212 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1,26 ± 0,037 (M = 1,22) n = 77 | 1,54 ± 0,121 (M = 1,44) n = 15 | 0,024 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 3,62 ± 0,149 (M = 3,64) n = 73 | 3,36 ± 0,277 (M = 3,27) n = 14 | 0,453 |
| ХС ЛПОНП, ммоль/л | 0,95 ± 0,054 (M = 0,82) n = 103 | 0,77 ± 0,094 (M = 0,78) n = 15 | 0,213 |
| КА | 3,85 ± 0,180 (M = 3,33) n = 73 | 2,83 ± 0,299 (M = 3,06) n = 15 | 0,026 |

Примечание: ХС — холестерин; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; КА — коэффициент атерогенности; n — количество больных; p — уровень значимости различий; M — медиана.

**ДИНАМИКА ЛИПИДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ОТ ИСХОДНЫХ ЗНАЧЕНИЙ ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА ЛЕЧЕНИЯ АТОРВАСТАТИНОМ
У НОСИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПОВ S19W ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА APOA5**

| Показатель | Дельта ХС | Дельта ТГ | Дельта ХС ЛПВП | Дельта ХС ЛПНП | Дельта ХС ЛПОНП | Дельта КА |
|------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| SS | 1,14 ± 0,163 (M = 1,00) n = 107 | 0,672 ± 0,085 (M = 0,61) n = 95 | 0,023 ± 0,067 (M = 0,02) n = 53 | 1,17 ± 0,23 (M = 0,94) n = 60 | 0,28 ± 0,037 (M = 0,27) n = 91 | 0,85 ± 0,282 (M = 0,86) n = 52 |
| SW | 1,11 ± 0,431 (M = 1,57) n = 18 | 0,209 ± 0,109 (M = 0,10) n = 15 | 0,268 ± 0,263 (M = 0,18) n = 12 | 1,19 ± 0,41 (M = 0,70) n = 12 | 0,08 ± 0,053 (M = 0,03) n = 14 | 0,93 ± 0,459 (M = 1,05) n = 11 |
| p | 0,495 | 0,015 | 0,624 | 0,856 | 0,025 | 0,986 |

Примечание: ХС — холестерин; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; КА — коэффициент атерогенности; n — количество больных; p — уровень значимости различий; M — медиана.

полиморфизма S19W гена APOA5 проводилась методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом [2].

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи программы «SPSS 16.0» для Windows. Для оценки значимости различий исследуемых параметров между группами применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки различий распределения частоты признака использовался критерий χ^2 , точный тест Фишера. Динамика показателей липидного спектра крови на фоне лечения аторвастатином и фенофибратом

использовался критерий χ^2 , точный тест Фишера. Динамика показателей липидного спектра крови на фоне лечения аторвастатином и фенофибратом

оценивалась в группах носителей генотипов SS и SW гена *APOA5* с помощью теста Уилкоксона. Для сравнительного анализа степени изменения показателей липидного спектра крови между группами носителей различных генотипов *APOA5* применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми различия считались при уровне $p < 0,05$. Данные в таблицах представлены в виде «среднее значение \pm стандартная ошибка среднего», в круглых скобках указана медиана.

Результаты

Среди 135 пациентов с СД 2-го типа у 117 больных (86,7%) выявлен генотип SS, у 18 пациентов — генотип SW (13,3%), гомозигот по генотипу WW в обследованной группе не было (табл. 2). Сравнительный анализ исходных параметров липидограммы показал, что уровень ТГ у носителей генотипа SW был значимо ниже, чем у носителей генотипа SS ($p = 0,015$). Уровень ХС ЛПОНП у носителей генотипа SW также был ниже, чем у носителей генотипа SS ($p = 0,032$). Уровень ХС ЛПВП в группе больных с генотипом SW был значимо выше, чем у носителей генотипа SS ($p = 0,006$) (табл. 2). Повторная оценка липидограммы проведена через 3 месяца терапии аторвастатином. В обеих группах отмечалась положительная динамика показателей липидного спектра крови (табл. 3). При сравнении

абсолютных значений отмечался более высокий уровень ХС ЛПВП у носителей генотипа SW ($p = 0,024$); однако с учетом того, что исходный уровень по этому параметру также был выше у носителей генотипа SW, представлялось важным сопоставить динамику по сравнению с исходными показателями (дельты) исследуемых параметров (табл. 4). При сравнении дельт уровней липидов до и после лечения аторвастатином установлено, что более значимое снижение уровней ТГ и ХС ЛПОНП произошло у носителей генотипа SS ($p = 0,015$ и $p = 0,025$ соответственно). Далее 46 пациентам (31 с генотипом SS и 15 с генотипом SW), не достигшим целевых значений липидов, была назначена комбинированная терапия, включавшая аторвастатин 20 мг/сут и фенофибрат 145 мг/сут. После 3 месяцев комбинированной терапии положительная динамика параметров липидограммы наблюдалась у пациентов обеих групп, и статистически значимых различий между ними не было. Однако отмечена тенденция к более выраженному снижению уровней общего ХС, ТГ и ХС ЛПОНП у носителей генотипа SW по сравнению с носителями генотипа SS. В то же время у носителей генотипа SW отмечалась тенденция к парадоксальному снижению ХС ЛПВП на фоне терапии, в отличие от носителей генотипа SS, у которых уровень ХС ЛПВП не изменился (табл. 5).

Таблица 5

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДОГРАММЫ
У НОСИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПОВ S19W ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *APOA5*
ПОСЛЕ 3 МЕСЯЦЕВ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ И ФЕНОФИБРАТОМ**

| Показатель | SS до лечения | SS после лечения статинами | SS после лечения фибратами + статины | SW до лечения | SW после лечения статинами | SW после лечения фибратами + статины | p |
|-------------------|--|--|---|---|---|---|-------|
| Общий ХС, ммоль/л | 6,84 \pm 0,124 (M = 6,9) n = 117 | 5,71 \pm 0,154 (M = 5,7) n = 107 | 5,12 \pm 0,166 (M = 5,1) n = 31 | 6,85 \pm 0,398 (M = 6,5) n = 18 | 5,73 \pm 0,348 (M = 5,3) n = 18 | 4,51 \pm 0,174 (M = 4,5) n = 15 | 0,417 |
| ТГ, ммоль/л | 2,65 \pm 0,141 (M = 2,4) n = 106 | 2,08 \pm 0,118 (M = 1,8) n = 103 | 1,67 \pm 0,155 (M = 1,5) n = 31 | 1,85 \pm 0,177 (M = 1,9) n = 18 | 1,68 \pm 0,206 (M = 1,7) n = 17 | 1,31 \pm 0,148 (M = 1,4) n = 15 | 0,125 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1,29 \pm 0,047 (M = 1,3) n = 65 | 1,26 \pm 0,037 (M = 1,2) n = 77 | 1,27 \pm 0,073 (M = 1,2) n = 31 | 1,76 \pm 0,166 (M = 1,7) n = 12 | 1,54 \pm 0,121 (M = 1,4) n = 17 | 1,42 \pm 0,133 (M = 1,2) n = 15 | 0,127 |
| ХС ЛПОНП, ммоль/л | 1,20 \pm 0,064 (M = 1,1) n = 106 | 0,95 \pm 0,054 (M = 0,8) n = 103 | 0,78 \pm 0,070 (M = 0,8) n = 31 | 0,86 \pm 0,082 (M = 0,9) n = 17 | 0,77 \pm 0,094 (M = 0,8) n = 17 | 0,59 \pm 0,066 (M = 0,6) n = 15 | 0,139 |

Примечание: ХС — холестерин; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; p — уровень значимости различий; n — количество больных; M — медиана.

Обсуждение

В результате проведенного сравнения параметров липидного спектра крови у пациентов с СД 2-го типа с различными генотипами S19W полиморфизма гена *APOA5* было установлено, что у носителей генотипа SW исходно был более низкий уровень ТГ и ХС ЛПОНП ($p = 0,015$ и $0,032$ соответственно) и более высокий уровень ХС ЛПВП ($p = 0,006$), чем у носителей генотипа SS. Эти данные не совпадают с данными многих авторов, возможно, потому, что на характер липидного спектра у больных СД 2-го типа могут оказывать влияние различные факторы (уровень глюкозы, индекс массы тела, пол и другие). В частности, в нашем более раннем исследовании было продемонстрировано, что на параметры липидограммы у мужчин и женщин с СД 2-го типа в разной степени влияли уровень глюкозы, HbA1 C, вес, окружность талии, индекс массы тела, и генотип изучаемого полиморфизма гена *APOA5* был малозначим. При этом, у женщин с СД 2-го типа — носителей генотипа SS уровень глюкозы крови был связан практически со всеми параметрами липидного спектра крови, а у мужчин только с уровнем общего ХС, в то время как на уровень ХС ЛПВП в наибольшей степени влияла величина окружности талии [13].

После проведенного лечения аторвастатином в обеих группах отмечалась положительная динамика показателей липидного спектра крови, но более значимое снижение уровней ТГ и ХС ЛПОНП было у носителей генотипа SS ($p = 0,015$ и $p = 0,025$ соответственно). Влияние полиморфных вариантов гена *APOA5* на эффективность монотерапии статинами наименее изучено. В двух представленных в литературе исследованиях, изучивших данную ассоциацию, связи между носительством определенного генотипа S19W полиморфизма гена *APOA5* с ответом на терапию аторвастатином и симвастатином у пациентов с атерогенной дислипидемией, но без СД, обнаружено не было. В настоящем исследовании выявлена ассоциация между генотипом по полиморфизму S19W гена *APOA5* и ответом на терапию аторвастатином у больных СД 2-го типа и показано, что у пациентов с СД 2-го типа — носителей генотипа SS имеется более выраженное снижение уровня ТГ. Комбинированная терапия аторвастатином 20 мг и фенофибратом 145 мг продемонстрировала положительную динамику всех показателей липидного спектра у больных СД 2-го типа с различными вариантами гена *APOA5* с тенденцией к более выраженному снижению уровней общего ХС, ТГ и ХС ЛПОНП и парадоксальному снижению ХС ЛПВП у носителей генотипа SW по сравнению с таковыми у носителей SS. Следует отметить, что в ис-

следованиях, изучавших влияние генотипа по полиморфизму S19W гена *APOA5* на эффективность комбинированной терапии, отмечались подобные результаты. Так, в исследовании Y. Liu и соавторов (2009) было продемонстрировано, что носительство аллеля 19W гена *APOA5* ассоциировано с более выраженным снижением ТГ при лечении фенофибратом и снижением уровня ХС ЛПВП у пациентов с дислипидемией [12]. A. Brautbar и соавторы (2011, 2013) также отметили парадоксальное снижение ХС ЛПВП на фоне терапии фенофибратом и при этом — более выраженное снижение ТГ на комбинированной терапии аторвастатином и фенофибратом у носителей аллеля 19W [14, 15]. Между тем в исследовании C.-Q. Lai и соавторов (2007) отмечалось и более выраженное снижение ТГ, и более выраженное повышение уровня ХС ЛПВП у носителей аллеля 19W на терапии фенофибратом [16], а в исследовании P. Talmud и соавторов (2004) не было отмечено различий у носителей различных генотипов по полиморфизму S19W в ответе на гемфиброзил [17]. Таким образом, предсказательная ценность данного полиморфизма гена *APOA5* в отношении ответа на терапию фибратами остается предметом дискуссии. Отсутствие четких различий в нашем исследовании может быть обусловлено как малым объемом выборки, так и преобладающим влиянием других параметров, определяющих изменение липидных показателей при СД 2-го типа (вес, окружность талии, уровень глюкозы). В целом полученные результаты предполагают, что генетические варианты *APOA5* могут играть роль в фармакогенетике терапии не только фибратами, но и статинами при СД 2-го типа.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Pennacchio L, Olivier M, Hubacek J, Krauss R, Rubin E, Cohen J. Two independent apolipoprotein A5 haplotypes influence human plasma triglyceride levels. *J Mol Genet.* 2002;11(24):3031–3038.
2. Talmud P, Hawe E, Martin S, Oliver M, Miller J, Rubin E et al. Relative contribution of variation within the APOC3/A4/A5 gene cluster in determining plasma triglycerides. *J Mol Genet.* 2002;11(24):3039–3046.
3. Wang J, Ban M, Zou G, Cao H, Lin T, Kennedy B et al. Polygenic determinants of severe hypertriglyceridemia. *J Mol Genet.* 2008;17(18):2894–2899.
4. Qu S, Perdomo G, Su D, D'Souza F, Shachter N, Dong H. Effects of apoA-V on HDL and VLDL metabolism in APOC3 transgenic mice. *J Lipid Res.* 2007;48(7):1476–1487.
5. Schaap F, Rensen P, Voshol P, Vriens C, van der Vliet H, Chamuleau R et al. ApoAV reduces plasma triglycerides by inhibiting very low density lipoprotein-triglyceride (VLDL-TG)

production and stimulating lipoprotein lipase-mediated VLDL-TG hydrolysis. *J Biol Chem.* 2004;279(27):27941–27947.

6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(1):1–93.

7. Дедов И. И., Шестакова М. В. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Сахарный диабет. 2015;18(7):10. [Dedov II, Shestakova MV. Russian Association of endocrinologists. Clinical guidelines “Algorithms specialized medical care to patients with diabetes”. *Sakharniy Diabet = Diabetes mellitus.* 2015;18(7):10. In Russian].

8. Azar S, Hantash H, Jambart S, El-Zaheri M, Rachoin R, Chalfoun A et al. Factors influencing dyslipidemia in statin-treated patients in Lebanon and Jordan: results of the Dyslipidemia International Study. *J Vasc Health Risk Manag.* 2014;7(10):225–235.

9. Najib J. Fenofibrate in the treatment of dyslipidemia: a review of the data as they relate to the new suprabioavailable tablet formulation. *J Clin Ther.* 2002;24(12):2022–2050.

10. Scott R, Best J, Forder P, Taskinen M, Simes J, Barter P et al. The FIELD Study Investigators. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study: baseline characteristics and short-term effects of fenofibrate [ISRCTN64783481]. *Cardiovasc Diabetol.* 2005;4:13.

11. Li X, Gong H, Huang X, Huang W, Zhao S. The influence of statin-fibrate combination therapy on lipids profile and apolipoprotein A5 in patients with acute coronary syndrome. *J Lipids Health.* 2013;12(133):1186–1176.

12. Liu Y, Ordovas J, Gao G, Province M, Straka R, Tsai M et al. Pharmacogenetic association of the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster and lipid responses to fenofibrate: the genetics of lipid-lowering drugs and diet network study. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19(2):161–169.

13. Скорюкова С. А., Ким М. В., Быстрова А. А., Бабенко А. Ю., Баранова Е. И., Пчелина С. Н. Полиморфизм S19W гена аполипопротеина А5 у больных сахарным диабетом 2 типа — связь с метаболическими параметрами и уровнем триглицеридов. Ученые записки Санкт-Петербургского медицинского университета. 2015;22(2):60–63. [Skoryukova SA, Kim MV, Bystrova AA, Babenko AY, Baranova EI, Pchelina SN. Polymorphism of S19W of apolipoprotein A5 gene in patients with type 2 diabetes mellitus — connection with metabolic parameters and triglyceride levels. *Scientific notes of the St Petersburg Medical University.* 2015;22(2):60–63. In Russian].

14. Brautbar A, Covarrubias D, Belmont J, Lara-Garduno F, Virani S, Jones P et al. Variants in the APOA5 gene region and the response to combination therapy with statins and fenofibric acid in a randomized clinical trial of individuals with mixed dyslipidemia. *J Atherosclerosis.* 2011;219(2):737–742.

15. Brautbar A, Barbalic M, Chen F, Belmont J, Virani S, Scherer S et al. Rare APOA5 promoter variants associated with paradoxical HDL cholesterol decrease in response to fenofibric acid therapy. *J Lipid Res.* 2013;54(7):1980–1987.

16. Lai C-Q, Arnett D, Corella D, Straka R, Tsai M, Peacock J et al. Fenofibrate effect on triglyceride and postprandial response of apolipoprotein a5 variants the GOLDN study. *J Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(6):1417–1425.

17. Talmud P, Martin S, Taskinen M, Frick M, Nieminen M, Kesäniemi Y et al. APOA5 gene variants, lipoprotein particle distribution, and progression of coronary heart disease: results from the LOCAT study. *J Lipid Res.* 2004;45(4):750–756.

Информация об авторах:

Скорюкова Светлана Анатольевна — врач-эндокринолог, соискатель на звание кандидата медицинских наук кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. E-mail: skorsvetlana@mail.ru

Ким Марина Владимировна — врач-эндокринолог 2-го эндокринологического отделения ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: marykim86@mail.ru

Быстрова Анна Андреевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. E-mail: abystrova@inbox.ru

Бабенко Алина Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, заведующая научно-исследовательской лабораторией диабетологии Института Эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: alina_babenko@mail.ru

Баранова Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. E-mail: baranova.grant2015@yandex.ru

Пчелина Софья Николаевна — доктор биологических наук, заведующая лабораторией высокотехнологичных методов молекулярного анализа ДНК отдела молекулярно-генетических технологий научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. E-mail: Sopchelina@mail.hotcom

Author information:

Svetlana A. Skoryukova, MD, Postgraduate Student, Department of Therapy №2 with the Courses of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg. E-mail: skorsvetlana@mail.ru

Marina V. Kim, MD, Endocrinologist, 2nd Endocrinology Department, V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre. E-mail: marykim86@mail.ru

Anna A. Bystrova, MD, PhD, Assistant, Department of Therapy №2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg. E-mail: abystrova@inbox.ru

Alina Yu. Babenko, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy №2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg. E-mail: alina_babenko@mail.ru

Elena I. Baranova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy №2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg. E-mail: baranova.grant2015@yandex.ru

Sofia N. Pchelina, PhD, Doctor of Biological Sciences, Head, Laboratory of High-tech Methods of Molecular DNA Analysis, Molecular Genetic Technology Research Center, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg. E-mail: Sopchelina@mail.hotcom