

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.127-005.8-02:616.379-008.641-092-07:575

И. А. Бондарь¹, А. Р. Алина¹, Е. Н. Воронина²**СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ С РАЗВИТИЕМ ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА**¹Новосибирский государственный медицинский университет, ²Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

С целью изучения частоты встречаемости полиморфного локуса C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа и его связи с уровнем гомоцистеина (ГЦ) и развитием инфаркта миокарда обследованы 118 пациентов с СД 2-го типа с ишемической болезнью сердца (ИБС) и без ИБС в возрасте 45–60 лет. Контрольную группу составили 89 человек (доноры крови). Выявлены статистически значимые различия частоты встречаемости аллелей T677 и C677, локуса C677C между группами больных СД 2-го типа с ИБС и перенесенным инфарктом миокарда и здоровыми людьми. Установлено, что аллель T677 гена МТГФР связан с повышенным риском развития инфаркта миокарда у пациентов с СД 2-го типа (OR = 1,879, p = 0,029). Сочетание локуса T677T гена МТГФР с гипергомоцистеинемией у больных СД 2-го типа с ИБС тесно связано с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и может оказывать существенное влияние на течение ИБС.

Ключевые слова: сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, метилентетрагидрофолатредуктаза.

A hundred and eighteen patients aged 45-60 years who had type 2 diabetes (T2D) with and without coronary heart disease (CHD) were examined to study the frequency of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTFR) C677T gene polymorphism in T2D and its association with the level of homocysteine (HC) and the development of myocardial infarction (MI). A control group included 89 blood donors. Statistically significant differences were found in the frequency of alleles T677 and C677, genotype C677C between the groups of patients with T2D, CHD, and prior MI and the control group. Allele T677 of the MTFR gene was associated with a higher risk of MI in patients with T2D (OR = 1.879; p = 0.029). A combination of genotype T677T of the MTFR gene with hyperhomocysteinemia in patients with T2D is closely related to other risk factors of cardiovascular diseases and may have a significant impact on the course of CHD.

Key words: diabetes, coronary heart disease, myocardial infarction, methylenetetrahydrofolate reductase.

Наиболее частой причиной снижения качества и продолжительности жизни больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа является сердечно-сосудистая патология. Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у больных СД возрастает более чем в 2 раза, а частота инфаркта миокарда — в 3–5 раз по сравнению с общей популяцией [1, 15].

Патогенез этих осложнений многофакторный и связан как с недостаточным метаболическим контролем СД, так и с иммунологическими и гормональными сдвигами, изменениями в системе гемостаза. В последние годы особое значение в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) придается генетическим нарушениям [2–4].

В настоящее время ведутся интенсивные работы по изучению одного из генетических маркеров ССЗ — полиморфизма гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) и его роли в формировании этой патологии. При полиморфизме гена МТГФР происходит замена цитозина на тимин в 677-м нуклеотиде (C677T), в результате этого фермент оказывается термолабильным и его активность снижается на 30–65%. Последнее приводит к нарушению процессов реметилирования гомоцистеина (ГЦ) в метионин и развитию гипергомоцистеинемии [2, 4].

По данным многочисленных исследований при гомозиготном генотипе (T677T) гена МТГФР уровень ГЦ выше, чем при гомозиготном (C677C) и ге-

терозиготном генотипе (C677T). Считается, что гомозиготный генотип T677T может быть фактором риска развития атеросклероза [7, 8].

Цель исследования: изучить частоту встречаемости полиморфизма гена МТГФР (C677T) у больных СД 2-го типа и его связь с уровнем ГЦ и развитием инфаркта миокарда.

Материалы и методы

Генетический материал получен и проанализирован у 118 больных СД 2-го типа в возрасте от 45 до 60 лет. Продолжительность заболевания в среднем составила $7,8 \pm 5,7$ года. Для оценки влияния полиморфизма гена МТГФР на развитие ИБС больных разделили на 2 группы. В 1-ю группу вошли 69 больных СД 2-го типа с ИБС, средний возраст $53,6 \pm 4,4$ года, в этой группе у 42 человек (у 18 мужчин и 24 женщин) в анамнезе был инфаркт миокарда, средний возраст $53,7 \pm 7,5$ года.

2-ю группу составили 49 больных СД 2-го типа без ИБС (15 мужчин и 34 женщины), средний возраст $52,1 \pm 4,3$ года.

Критерии исключения из 1-й и 2-й групп: возраст пациента до 45 лет и старше 60 лет; наличие у пациента хронической почечной недостаточности, обострения сопутствующих хронических заболеваний, гнойно-некротических осложнений, В₁₂-фо-

лиевое дефицитной анемии, а также лечение фолиевой кислотой или витаминами группы В в течение последнего месяца.

В контрольную группу вошли 89 человек (доноры крови) в возрасте от 45 до 60 лет без нарушений углеводного обмена и атеротромботических проявлений в анамнезе.

Всем больным проводили полное клинико-лабораторное обследование. ИБС выявляли холтеровским мониторингом ЭКГ на аппарате Markett HELLIGE и тредмилметрией на аппарате HELLIGE CardioSoft V3.0.

Уровень ГЦ определяли иммуноферментным методом на анализаторе закрытого типа IMMULITE 2000 наборами Homocysteine (AXSIS) с использованием реактивов фирмы-производителя (ORP, США) в Новосибирском НИИ туберкулеза МЗ РФ, ООО "Лабораторная диагностика" (зав. лабораторией — канд. мед. наук В. В. Романов).

Исследуемым материалом для молекулярно-генетического анализа служили соскобы букальных эпителиальных клеток. ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфные участки амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции на амплификаторе "Eppendorf", использовали праймеры, синтезированные в Институте химической биологии и фундаментальной медицины (ИХБФМ) СО РАН. Исследование проводила группа фармакогеномики ИХБФМ СО РАН (руководитель — канд. биол. наук М. Л. Филипенко).

Статистический анализ проводили с применением пакетов прикладных программ "Биостат" и "Statistica 6.0". Все данные приведены в виде средних арифметических значений и их стандартного отклонения ($M \pm SD$). Соответствие распределения аллелей и генотипов равновесию Харди—Вайнберга проверяли по критерию согласия χ^2 Пирсона. Достоверность коэффициентов различий принимали при значении $p < 0,05$. Для оценки ассоциаций полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом рассчитывали относительный риск (OR — odds ratio) по формуле:

$$OR = a \cdot d / b \cdot c,$$

где a — частота анализируемого аллеля у больных; b — частота анализируемого аллеля в контрольной выборке; c и d — суммарная частота остальных аллелей у больных и в контрольной группе соответственно. При $OR = 1$ ассоциация отсутствовала, при $OR > 1$ имела место положительная ассоциация аллеля с заболеванием ("фактор риска"), при $OR < 1$ — отрицательная ассоциация аллеля с за-

болеванием, протективное действие данного аллеля.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации "Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека" с поправками 2000 г. Пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и их обсуждение

В данном исследовании анализ полиморфизма гена МТГФР у больных СД 2-го типа выявил преобладание нормального аллеля С677, который определялся у 75,4% пациентов. При этом аллель Т677, который в некоторых исследованиях зарекомендовал себя как маркер ССЗ [8, 9], отмечался у 24,6% больных СД 2-го типа и у 21,9% лиц контрольной группы ($OR = 1,161$, $С. I. = [0,731—1,844]$, $\chi^2 = 0,40$, $p = 0,52$) (табл. 1). Частота встречаемости генотипов соответствовала закону Харди—Вайнберга (см. табл. 1). У 35,6% обследуемых больных СД 2-го типа встречался гетерозиготный генотип С677Т, у 57,6% — гомозиготный (нормальный) генотип С677С, у 6,8% больных — гомозиготный генотип Т677Т. Статистически значимое различие в частотах встречаемости генотипов С677С, С677Т и Т677Т между больными СД 2-го типа и контрольной группой не выявлено (см. табл. 1). При расчете стратификационного риска получена некоторая ассоциация СД 2-го типа с аллелем Т677 ($OR = 1,1$), гомозиготным генотипом Т677Т ($OR = 1,2$) и гетерозиготным генотипом С677Т ($OR = 1,1$), однако данная ассоциация не являлась достоверной.

Существуют данные о более высоком риске развития ИБС у людей с гомозиготным генотипом Т677Т [4, 6].

Среди задач данного исследования было изучение полиморфизма гена МТГФР как одного из факторов, влияющих на обмен ГЦ и на развитие ИБС. По результатам исследования у больных с ИБС были достоверно выше следующие показатели: длительность течения СД и артериальной гипертензии (АГ), уровень гликемии натощак и после еды, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}). Также при наличии ИБС зарегистрированы более высокие уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и сниженные показатели липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (табл. 2). Полученные результаты не противоречат данным литературы, повышенный уровень указанных

Таблица 1

Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса С677Т гена МТГФР у больных СД 2-го типа и в контрольной группе

Выборка	Аллель, n (%)		Генотип, n (%)			Соответствие закону Харди—Вайнберга (χ^2 , $df = 1$), p
	С677	Т677	С677С	С677Т	Т677Т	
Больные СД 2-го типа ($n = 118$)	178 (75,4)	58 (24,6)	68 (57,6)	42 (35,6)	8 (6,8)	0,664651
Контрольная группа ($n = 89$)	139 (78,1)	39 (21,9)	55 (61,8)	29 (32,6)	5 (5,6)	0,652185

Таблица 2
Клинико-лабораторная характеристика больных СД 2-го типа с ИБС и без ИБС

Показатель	СД 2-го типа с ИБС	СД 2-го типа без ИБС
Длительность СД, годы	8,7 ± 5,9	6,5 ± 5,2*
Длительность АГ, годы	10,3 ± 5,7	7,5 ± 5,3*
Гликемия натощак, ммоль/л	8,3 ± 1,8	7,2 ± 1,4*
Постприандиальная гликемия, ммоль/л	11,2 ± 1,9	8,7 ± 2,04*
Среднесуточная гликемия, ммоль/л	9,8 ± 1,7	7,7 ± 1,4*
HbA _{1c} , %	10,2 ± 1,9	8,9 ± 2,2*
ОХС, ммоль/л	6,4 ± 1,3	5,4 ± 1,0*
ТГ, ммоль/л	2,8 ± 1,2	1,9 ± 0,9*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,11 ± 0,22	1,28 ± 0,14*
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,0 ± 1,3	3,3 ± 0,9*
КА, ЕД	5,4 ± 1,3	4,4 ± 0,9*

Примечание. КА — коэффициент атерогенности. * — достоверность различий между группами, $p < 0,05$.

показателей у пациентов с СД сопровождается возрастанием риска ССЗ [10, 13].

А. Engbersen и соавт. [8], А. Gardemann и соавт. [9] выявили наличие ассоциации гомозиготного генотипа Т677Т гена МТГФР с ССЗ [8, 9]. Другие исследователи не обнаружили связи между данным полиморфизмом и сосудистой патологией [4, 7].

В нашем исследовании частота аллеля Т677 гена МТГФР у больных СД 2-го типа с ИБС и без ИБС достоверно не отличалась и составила 26,8 и 21,4% соответственно (табл. 3).

При анализе распределения генотипов гена МТГФР у 7,3% больных СД 2-го типа с ИБС и у 6,1% пациентов без ИБС выявлено наличие гомозиготного (Т677Т) генотипа МТГФР (см. табл. 3). Гетерозиготный генотип С677Т преобладал у больных 1-й группы (с СД 2-го типа и ИБС), по сравнению с больными 2-й группы (с СД 2-го типа без ИБС) — 39,1 и 30,6% случаев соответственно. При

расчете стратификационного риска выявлена некоторая ассоциация СД 2-го типа в сочетании с ИБС с аллелем Т677 (OR = 1,3), гомозиготным генотипом Т677Т (OR = 1,4) и гетерозиготным генотипом С677Т (OR = 1,3), однако данная ассоциация не являлась достоверной. Аналогичные данные описаны и другими авторами. В группе французских, шведских и австралийских больных с ССЗ также не выявлена ассоциация аллеля Т677 и генотипа Т677Т гена МТГФР с атеросклеротическим поражением коронарных артерий [6, 7, 14].

В исследованиях японских ученых выявлена высокая частота аллеля Т677 у больных с повторными инфарктами миокарда и корреляция данного аллеля с уровнем ГЦ в сыворотке крови [11, 12]. В исследовании А. Gardemann и соавт., опубликованном в 1999 г., был проанализирован полиморфизм С677Т гена МТГФР почти у 2500 европейцев с ангиографически верифицированным атеросклерозом коронарных артерий. Авторы отмечали, что носители гомозиготного генотипа Т677Т имеют более высокий показатель атеросклеротического поражения коронарных артерий, чем лица, несущие хотя бы 1 аллель С677 [9].

В связи с этим был проведен анализ полиморфизма гена МТГФР у больных СД 2-го типа с ИБС в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе инфаркта миокарда. Пациенты с СД 2-го типа с инфарктом миокарда в анамнезе отличались от контрольной группы по частоте встречаемости аллеля Т677 (OR = 1,879, С. I. = [1,059–3,333], $\chi^2 = 4,72$, $p = 0,029$) и С677 (OR = 0,532, С. I. = [0,300–0,944], $\chi^2 = 4,72$, $p = 0,029$). У больных с перенесенным инфарктом миокарда реже, чем в контрольной группе, наблюдался гомозиготный генотип С677С (OR = 0,420, С. I. [0,199–0,890], $\chi^2 = 5,24$, $p = 0,022$). Обнаружена также высокая частота генотипа С677Т и Т677Т (50 и 9,5% соответственно) в этой группе больных по сравнению с контрольной группой (32,6 и 5,6% соответственно), но данное различие носило

Таблица 3
Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса С677Т гена МТГФР у больных СД 2-го типа с ИБС и без ИБС

Выборка	Аллель, n (%)		Генотип, n (%)			Соответствие закону Харди—Вайнберга (χ^2 , df = 1), p
	С677	Т677	С677С	С677Т	Т677Т	
Больные СД 2-го типа с ИБС (n = 69)	101 (73,2)	37 (26,8)	37 (53,6)	27 (39,1)	5 (7,3)	0,980493
Больные СД 2-го типа без ИБС (n = 49)	77 (78,6)	21 (21,4)	31 (63,3)	15 (30,6)	3 (6,1)	0,524539

Таблица 4
Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса С677Т гена МТГФР у больных СД 2-го типа с ИБС и перенесенным инфарктом миокарда, с ИБС без инфаркта миокарда и без ИБС

Выборка	Аллель, n (%)		Генотип, n (%)			Соответствие закону Харди—Вайнберга (χ^2 , df = 1), p
	С677	Т677	С677С	С677Т	Т677Т	
Больные СД 2-го типа с ИБС и инфарктом миокарда (n = 42)	55 (65,5)	29 (34,5)	17 (40,5)	21 (50,0)	4 (9,5)	0,492288
Больные СД 2-го типа с ИБС и без инфаркта миокарда (n = 27)	46 (85,2)	8 (14,8)	20 (74,1)	6 (22,2)	1 (3,7)	0,534416
Больные СД 2-го типа без ИБС (n = 49)	77 (78,6)	21 (21,4)	31 (63,3)	15 (30,6)	3 (6,1)	0,524539
Контрольная группа (n = 89)	139 (78,1)	39 (21,9)	55 (61,8)	29 (32,6)	5 (5,6)	0,652185

Таблица 5

Полиморфный локус (С677Т) гена МТГФР и уровень ГЦ в сыворотке крови у больных СД 2-го типа и в контрольной группе

Параметр	Контрольная группа	СД 2-го типа с ИБС	СД 2-го типа без ИБС
	ГЦ, ммоль/л		
МТГФР С677С	8,8 ± 1,8	13,2 ± 3,9*	11,2 ± 4,6*
МТГФР С677Т	10,4 ± 2,3	14,5 ± 6,5	12,1 ± 4,7
МТГФР Т677Т	12,5	15,8 ± 4,1	13,8 ± 7,5

Примечание. * — достоверность различий с контрольной группой, $p < 0,05$.

недостовверный характер (табл. 4). Носители аллеля Т677 имели повышенный риск развития инфаркта миокарда ($OR = 1,879$, $С. I. = [1,059-3,333]$, $\chi^2 = 4,72$, $p = 0,029$).

У больных с инфарктом миокарда в анамнезе частота встречаемости полиморфизма гена МТГФР была выше по сравнению не только со здоровыми людьми, но и с пациентами с СД без ИБС и с ИБС, но без инфаркта миокарда. Так, аллель Т677 определялся у 34,5% больных с инфарктом миокарда, у 14,8% больных без перенесенного инфаркта миокарда и у 21,4% больных без ИБС ($\chi^2 = 7,78$, $p = 0,02$) (см. табл. 4). В группе пациентов с СД 2-го типа и перенесенным инфарктом миокарда обнаружено преобладание гетерозиготного С677Т ($\chi^2 = 6,43$, $p = 0,04$) и гомозиготного Т677Т ($\chi^2 = 0,93$, $p = 0,62$) генотипа по сравнению с пациентами с СД 2-го типа с ИБС и без инфаркта миокарда и СД 2-го типа без ИБС (см. табл. 4).

Известно, что полиморфизм гена МТГФР может быть одной из причин повышения ГЦ. У больных СД 2-го типа отмечались более высокие значения ГЦ, чем у лиц контрольной группы: $14,0 \pm 5,2$ ммоль/л при наличии СД 2-го типа и ИБС ($p = 0,001$), $11,6 \pm 4,8$ ммоль/л при СД и отсутствии ИБС и $9,38 \pm 5,4$ ммоль/л в контрольной группе. При распределении результатов исследования ГЦ в зависимости от полиморфизма гена МТГФР оказалось, что и у здоровых людей, и у больных СД (в 1-й и 2-й группах) наибольший уровень ГЦ выявлен при гомозиготном генотипе Т677Т (табл. 5). У пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе при гомозиготном и гетерозиготном генотипе Т677Т и С677Т выявлены наибольшие значения ГЦ (табл. 6). Аналогичные результаты были отмечены также в работах японских ученых. К. Агаи и соавт. получили данные о том, что уровень ГЦ выше у больных СД 2-го типа с Т677Т-генотипом гена МТГФР, чем у обследованных с С677С генотипом. Также в группе больных СД 2-го типа с Т677Т-генотипом выявлена высокая частота инфаркта миокарда. Таким образом, авторы пришли к выводу, что Т677Т-генотип гена МТГФР опосредованно, через умеренную гипергомоцистеинемию усиливает атеросклероз у больных СД 2-го типа и повышает риск инфаркта миокарда [5].

При проведении многофакторного регрессионного анализа уровня ГЦ у больных СД 2-го типа с ИБС и инфарктом миокарда в анамнезе и гомозиготным генотипом Т677Т с другими факторами

Таблица 6

Полиморфный локус С677Т гена МТГФР и уровень ГЦ в сыворотке крови у больных СД 2-го типа с ИБС и инфарктом миокарда и без него

Параметр	СД 2-го типа с ИБС и перенесенным инфарктом миокарда	СД 2-го типа с ИБС без инфаркта миокарда
	ГЦ, ммоль/л	
МТГФР С677С	13,7 ± 4,2	12,1 ± 3,3
МТГФР С677Т	14,5 ± 4,7	13,8 ± 4,8
МТГФР Т677Т	16,9 ± 3,8	11,2

риска ИБС, где в качестве независимых переменных в модели выступали длительность СД и АГ, уровень систолического и диастолического АД, гликемия натощак и после еды, HbA_{1c} , ОХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, а в качестве зависимого — концентрация ГЦ, оказалось, что уровень ГЦ у больных с гомозиготным генотипом Т677Т зависел от гликемии натощак, среднесуточной гликемии, HbA_{1c} , ЛПВП, ТГ ($R_2 = 0,99$; $p = 0,014$).

Таким образом, повышенный уровень ГЦ при гомозиготном генотипе Т677Т гена МТГФР может являться важным фактором в развитии инфаркта миокарда при СД.

Выводы

1. Частота встречаемости аллелей и генотипов С677Т гена МТГФР у больных СД 2-го типа без ИБС и с ИБС, но без инфаркта миокарда в анамнезе соответствовали показателям в контрольной группе.
2. Пациенты с СД 2-го типа с инфарктом миокарда в анамнезе отличались от контрольной группы по частоте встречаемости аллелей Т677 и С677 гена МТГФР ($p = 0,029$). Аллель Т677 гена МТГФР связана с повышенным риском развития инфаркта миокарда у больных СД 2-го типа ($OR = 1,879$, $p = 0,029$).
3. Сочетание гомозиготного генотипа Т677Т гена МТГФР с гипергомоцистеинемией у больных СД 2-го типа с ИБС и инфарктом миокарда в анамнезе тесно связано с другими факторами риска ССЗ (HbA_{1c} , гликемия натощак, гипертриглицеридемия, низкий уровень ЛПВП) и может оказывать влияние на течение ИБС и инфаркта миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А. А. // Consilium Medicum. — 2001. — № 10. — С. 464—468.
2. Баранов В. С., Асеев М. В., Баранова Е. В. // Природа. — 1999. — № 3. — С. 5—8.
3. Котельников М. В. // Кардиология. — 2004. — № 10. — С. 102—106.
4. Спиридонова М. Г., Степанов В. А., Пузырев В. П. // Клини. мед. — 2001. — № 2. — С. 11—16.
5. Arai K., Jamasaki J., Kajimoto J. et al. // Diabetes. — 1997. — Vol. 12. — P. 2102—2104.
6. Brattstrom L., Wilcken D., Whrvik J., Brudin L. // Circulation. — 1998. — Vol. 98. — P. 2520—2526.
7. Bruhart M.-C., Dussoix Ph., Puiz J. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1997. — Vol. 60. — P. 228—229.
8. Engbersen A., Franken D., Boers G. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1995. — Vol. 56. — P. 142—150.

9. Gardemann A., Weidemann H., Philipp M. et al. // Eur. Heart J. — 1999. — Vol. 20. — P. 584–592.
10. Hoogeveen E. K., Kostense P. J., Jakobs C. // Circulation. — 2000. — Vol. 5. — P. 1506–1511.
11. Kluijtmans L., van den Heuvel L., Boers G. et al. // Ibid. — 1998. — Vol. 43. — P. 414–421.
12. Morita H., Kurihara H., Tsubaki S. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1998. — Vol. 18. — P. 1465–1469.
13. Turner R., Millns H., Neil H. et al. // Br. Med. J. — 1998. — Vol. 316. — P. 832–828.
14. Wilcken D., Wang X., Sim A., McCredie R. // Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. — 1996. — Vol. 16. — P. 878–882.
15. Wotherspoon F., Laight D., Shaw K., Cummings M. // Br. J. Diabet. Vasc. Dis. — 2003. — Vol. 3. — P. 334–340.

Поступила 10.01.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 615.355.03:616-056.52-06:616.379-008.64].015.42

Ю. А. Редькин, А. В. Древаль, В. В. Богомолов

ВЛИЯНИЕ ОРЛИСТАТА НА ПОСТПРАНДИАЛЬНУЮ ГЛИКЕМИЮ В ПЕРОРАЛЬНОМ ТЕСТЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ И ДРУГИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

Нами проведено исследование влияния монотерапии ингибитором кишечных липаз (орлистатом) на постприандиальную гликемию в пероральном тесте толерантности к глюкозе (ПТТГ) и другие метаболические показатели у тучных больных СД 2-го типа. В исследование вошло 26 больных с СД 2-го типа легкого течения (возраст $53,07 \pm 6,70$ года) с длительностью заболевания $2,60 \pm 2,91$ года. Всем им был назначен орлистат — 120 мг по 1 капсуле 3 раза в день перед основными приемами пищи. Лечение орлистатом проводили на фоне субкалорийной диеты (ограничение до 1200 ккал в сут), соблюдение которой контролировали по индивидуальному дневнику режима питания. На фоне лечения орлистатом выявлено достоверное снижение массы тела (МТ), индекса МТ (ИМТ) и окружности талии (ОТ). При этом отмечено, что уже в 1-й месяц большинство больных теряют до 5% МТ, а к концу лечения у большинства пациентов происходит снижение веса более чем на 5% от исходного. Лечение орлистатом вызывает достоверное снижение уровней глюкозы крови натощак, постприандиальной гликемии и соответственно гликированного гемоглобина. Орлистат вызывает достоверное снижение уровня общего холестерина и ЛПНП. К концу исследования произошло достоверное снижение уровней систолического и диастолического артериального давления.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, постприандиальная гликемия.

The impact of monotherapy with an enteric lipase inhibitor (orlistat) on postprandial glycemia in the oral glucose tolerance test (OGTT) and on other metabolic parameters was studied in obese patients with type 2 diabetes (T2D). The study included 26 patients aged 53.07 ± 6.70 years, who had a 2.60 ± 2.91 -year history of mild T2D. All the patients were given orlistat, 120 mg, as a capsule thrice daily before meals. Orlistat treatment was performed along with a low-calorie (as high as 1200 kcal daily) diet whose keeping was monitored by an individual dietary diary. During orlistat therapy, significant reductions were found in body weight (BW), body mass index, and waist circumference. At the same time, just within the first month and most patients were observed to lose up to 5% of the BW, but by the end of treatment there was a weight reduction by more than 5% of the baseline. Orlistat therapy caused a significant decrease in the fasting and postprandial blood levels of glucose and, accordingly, glycosylated hemoglobin. Orlistat induced a significant reduction in the total level of total cholesterol and low-density lipoproteins. By the end of the study, there was a significant decrease in systolic and diastolic blood pressures.

Key words: overweight, obesity, postprandial glycemia.

Орлистат, препарат для лечения ожирения, подавляя всасывание жиров, способствует не только снижению массы (МТ), но и существенному улучшению липидного обмена [2, 4, 6]. Поскольку при сахарном диабете (СД 2-го типа) у тучных людей ведущим патогенетическим механизмом развития заболевания является избыток МТ, то возникает естественный вопрос: какое влияние на углеводный обмен у пациентов с СД 2-го типа оказывает орлистат? В частности, снижая утилизацию пищевых жиров [8], он может косвенно улучшать параметры не только жирового, но и углеводного обмена, например постприандиальную гликемию, которой в последнее время придается особое значение в прогрессировании сосудистых осложнений СД. Исследование этого потенциального эффекта орлистата могло бы расширить представление о его действии у тучных больных СД 2-го типа.

С этой целью нами проведено исследование влияния монотерапии ингибитором кишечных ли-

паз (орлистатом) на постприандиальную гликемию в пероральном тесте толерантности к глюкозе (ПТТГ) и другие метаболические показатели у тучных больных СД 2-го типа.

Материалы и методы

В исследование вошло 26 больных с СД 2-го типа легкого течения (возраст $53,07 \pm 6,70$ года) с длительностью заболевания $2,60 \pm 2,91$ года: 20 женщин (возраст $53,15 \pm 7,18$ года) с продолжительностью СД 2-го типа $2,99 \pm 3,18$ года и 6 мужчин (возраст $52,83 \pm 6,97$ года) с длительностью СД $1,30 \pm 1,19$ года. К концу исследования исключено 2 человека в связи с их неявкой на плановые визиты.

До назначения орлистата все больные находились на диетотерапии, но без строгого контроля калорийности. Всем им был назначен орлистат 120 мг — по 1 капсуле 3 раза в день перед основными