

Оценка эффективности диетотерапии больных ожирением на основе изучения полиморфизма RS9939609 гена *FTO*

Лапик И.А.*, Гаппарова К.М., Сорокина Е.Ю., Григорьян О.Н.

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва

Целью исследования явились разработка и оценка эффективности диетотерапии больных ожирением на основе изучения полиморфизма rs9939609 гена *FTO*. Обследовано 100 пациентов с ожирением I–III степени в возрасте от 18 до 55 лет. Всем пациентам проводили генотипирование с применением аллель-специфичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени. В зависимости от генотипов гена *FTO* больные ожирением получали различную диетотерапию и были разделены на 3 группы: пациенты с генотипом ТТ и АТ получали стандартную низкокалорийную диету, а с генотипом АА – персонализированную диету. На фоне проводимой терапии было установлено, что уменьшение калорийности диеты способствовало снижению массы тела у больных ожирением преимущественно за счет мышечной массы у носителей генотипа АТ, а у носителей генотипов ТТ и АА – преимущественно за счет жирового компонента. Таким образом, носителям мутантного аллеля А в гомозиготном и гетерозиготном варианте необходим подбор только персонализированной диеты, в связи с этим при назначении диетотерапии больным ожирением рекомендовано проведение молекулярно-генетических исследований, что позволит не только выявить лиц с повышенной потребностью в персонализации диетотерапии, но и повысить эффективность лечебных мероприятий при ожирении и предотвратить развитие его осложнений.

Ключевые слова: ожирение, полиморфизм, генотип, диетотерапия.

The evaluation of the effectiveness of diet therapy for obese patients basing on studying of the polymorphism rs9939609 of the *FTO* gene

Лапик И.А.*, Гаппарова К.М., Сорокина Е.Ю., Григорьян О.Н.

Research Institute of Nutrition, Moscow, Russia

The Aim. The aim of the study was to develop and evaluate the effectiveness of dietary therapy in obese patients on the basis of studying the polymorphism rs9939609 of the *FTO* gene.

Materials and methods. 100 patients with obesity of I-III degree aged from 18 to 55 years were examined. All patients underwent genotyping using allele-specific amplification with real-time detection of results. Depending on the genotypes of the *FTO* gene, obese patients received different diet therapy and were divided into 3 groups: patients with the TT and AT genotype received a standard low-calorie diet, and with the AA genotype a personalized diet.

Results. It was found that a decrease in the caloric content of the diet contributed to a decrease in body weight in obese patients, mainly due to muscle mass in carriers of the genotype AT, and in carriers of genotypes TT and AA - mainly due to the fat component.

Conclusions. Thus, the carriers of the mutant allele A in the homozygous and heterozygous variant require the selection of only a personalized diet. Therefore, in the appointment of dietary therapy to obese patients, it is recommended to carry out molecular genetic studies that will not only identify individuals with increased need for personalization of dietary therapy, but also increase the effectiveness of treatment for obesity and prevent the development of its complications.

Keywords: obesity, polymorphism, genotype, diet.

*Автор для переписки/Correspondence author – lapik_@inbox.ru

DOI: 10.14341/OMET2017446-50

Целью исследования явились разработка и оценка эффективности диетотерапии больных ожирением на основе изучения полиморфизма rs9939609 гена *FTO*. Обследовано 100 пациентов с ожирением I–III степени в возрасте от 18 до 55 лет. Всем пациентам проводили генотипирование с применением аллель-специфичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени.

В зависимости от генотипов гена *FTO* больные ожирением получали различную диетотерапию и были разделены на 3 группы: пациенты с генотипом ТТ и АТ получали стандартную низкокалорийную диету, а с генотипом АА – персонализированную диету. На фоне проводимой терапии было установлено, что уменьшение калорийности диеты способствовало снижению массы тела у больных ожирением пре-

имущественно за счет мышечной массы у носителей генотипа АТ, а у носителей генотипов ТТ и АА — преимущественно за счет жирового компонента. Таким образом, носителям мутантного аллеля А в гомозиготном и гетерозиготном варианте необходим подбор только персонализированной диеты, в связи с этим при назначении диетотерапии больным ожирением рекомендовано проведение молекулярно-генетических исследований, что позволит не только выявить лиц с повышенной потребностью в персонализации диетотерапии, но и повысить эффективность лечебных мероприятий при ожирении и предотвратить развитие его осложнений.

Обоснование

Важной задачей для научной и практической медицины является разработка персонализированных подходов к диетотерапии ожирения на основе данных молекулярно-генетических исследований. По данным Всемирной организации здравоохранения, избыточную массу тела имеют до 30% жителей нашей планеты; в США — более 50% населения; в Швейцарии, Болгарии, Италии, Франции, Испании — 20%; в Германии, Финляндии, Великобритании — 30%, что позволяет отнести ожирение к «эпидемии» XXI в. [1]. Низкая физическая активность и избыточная калорийность домашних рационов усугубляют тяжесть ожирения, приводя к развитию сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим в лечении ожирения ключевую роль играет диетотерапия. Гипокалорийная диета способствует не только снижению массы тела, но и достижению компенсации возникающих на фоне ожирения метаболических нарушений, нормализации липидного спектра, а также показателей артериального давления. Основным принципом лечебного питания для пациентов с ожирением является ограничение калорийности диеты, степень редукиции которой определяется индивидуально в зависимости от возраста больных, их физической активности, степени выраженности ожирения, наличия сосудистых осложнений и сопутствующих заболеваний. Однако в настоящее время при построении сбалансированного диетического рациона для пациентов с ожирением не учитываются данные молекулярно-генетических исследований с оценкой полиморфизма генов, принимающих непосредственное участие в регуляции энергетического обмена. К их числу относится, например, полиморфный маркер rs9939609 гена *FTO* (fat mass and obesity-associated gene, ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением). Данный ген кодирует белок, вовлеченный в энергетический обмен и влияющий на метаболизм в целом, он задействован в регуляции пищевого режима, так как кодирует 2-оксоглутарат-зависимую деметилазу нуклеиновых кислот, отвечающую за процесс деметилирования N6-метиладенозина m(6)A РНК [2]. Полиморфный маркер rs9939609 гена *FTO* ассоциирован с увеличением индекса массы тела (ИМТ) и повышением в 1,5–2 раза риска развития ожирения [3–7]. Частота мутантного аллеля гена *FTO* составляет 46–51% среди жителей Западной и Центральной

Европы, Западной Африки, а среди жителей Китая — 16% [8, 9]. Таким образом, в ряде популяций выявлена ассоциация полиморфного маркера rs9939609 гена *FTO* с риском развития ожирения и его осложнений [3, 4, 10, 11, 12]. Однако остается неизученным вопрос о значении полиморфизма rs9939609 гена *FTO* при подборе диетотерапии и оценки ее эффективности у больных ожирением.

Цель

Разработка и оценка эффективности диетотерапии больных ожирением на основе изучения полиморфизма rs9939609 гена *FTO*.

Методы

Дизайн исследования: «случай-контроль». В клинике ФГБНУ «НИИ питания» на базе отделения профилактической и реабилитационной диетологии были обследованы 100 пациентов с ожирением I–III степени в возрасте от 18 до 55 лет. Контрольную группу составили 100 практически здоровых лиц, с нормальной массой тела в возрасте от 18 до 55 лет. ДНК выделяли из крови стандартным методом с использованием многокомпонентного лизирующего раствора, разрушающего комплекс ДНК с белком и последующей сорбцией на магнитные частицы, покрытые силикагелем, с использованием набора реагентов «РеалБест ДНК-экстракция 3», производства ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия. Генотипирование проводили с применением аллель-специфичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени и использованием TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Для проведения амплификации использовали амплификатор «CFX96 Real Time System» фирмы «BIO-RAD», США [11]. В зависимости от генотипов гена *FTO* пациенты с ожирением получали различную диетотерапию и были разделены на следующие группы: пациенты с генотипом ТТ и АТ в течение 3 нед получали стандартную низкокалорийную диету, а пациенты с генотипом АА — персонализированную диету. Энергетическую ценность персонализированного рациона для каждого пациента определяли индивидуально, исходя из данных, полученных методом непрямой калориметрии (уровень обмена покоя) с использованием коэффициента физической активности, равного 1,4 (низкая физическая активность), с последующей редукицией калорийности на 500 ккал/сут. Уменьшения калорийности персонализированной диеты достигали за счет включения в нее продуктов с низким содержанием жира. Количество углеводов было снижено за счет полного исключения быстро всасываемых углеводов. На фоне проводимой диетотерапии оценивали показатели состава тела (содержание жировой массы, мышечной массы, жидкости в организме) методом биоимпедансометрии с использованием мультисекционного анализатора «InBody 720» (Biospace, Южная Корея), который по электрическому сопротивлению позволяет определить количественно различные компоненты состава тела. Исследование метаболического статуса (скорости окисления белка, жиров, углеводов)

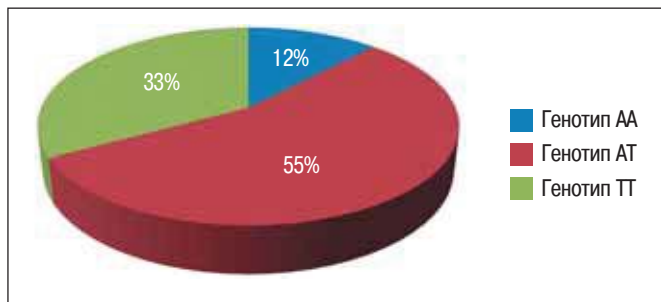


Рис. 1. Распределение генотипов гена FTO у больных ожирением

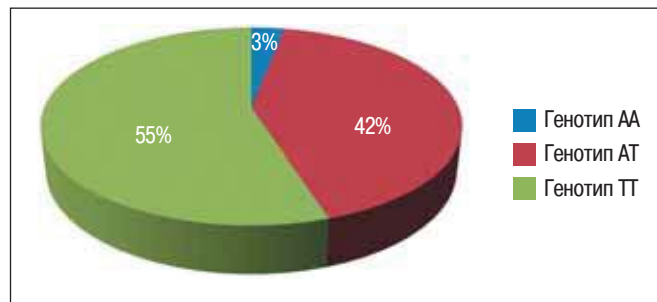


Рис. 2. Распределение генотипов гена FTO в контрольной группе

проводили методом непрямой калориметрии с помощью стационарного метаболога с регистрацией концентрации потребляемого O₂, выдыхаемого CO₂, дыхательного коэффициента. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы SPSS Statistics 21,0. Результаты представлены в виде средних величин и стандартной ошибки средней величины (M±m). Достоверность различий выборок оценивали по непараметрическим критериям Манна-Уитни и Вилкоксона. Уровень значимости считался достоверным при p<0,05. Для сравнения частот аллелей и генотипов исследуемого полиморфного маркера использовали метод χ² с поправкой Йетса на непрерывность, для вычисления которого прибегали к построению «сетки 3x2». Достоверными считали различия при p<0,05. Распределение аллелей и генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга. Для описания относительного риска развития заболевания рассчитывали отношение шансов (OR). Как отсутствие ассоциации рассматривали OR=1; как положительную ассоциацию («предрасположенность») – OR>1; как отрицательную ассоциацию аллеля или генотипа с заболеванием (пониженный риск развития заболевания) – OR<1. Указывали доверительный интервал (CI), представляющий собой интервал значений, в пределах которого с вероятностью 95% находится ожидаемое значение OR.

Результаты

Результаты исследования полиморфного маркера rs9939609 гена FTO у больных ожирением показали (рис. 1), что 55% из них являются носителями мутантного аллеля А в гетерозиготном варианте и 12% – в гомозиготном варианте, что согласуется с работой других авторов [10]. В контрольной группе частота гетерозиготного генотипа АТ составила 42%, а гомозиготного генотипа АА – 3% (рис. 2).

При анализе распределения частот аллелей и генотипов гена FTO у больных ожирением и в контрольной группе были обнаружены статистически достоверные различия (табл. 1). Выявлено, что носительство аллеля А, генотипов АА и АТ гена FTO ассоциировано с риском развития ожирения у лиц в возрасте от 18 до 55 лет (OR=2,07; 4,41; 1,69 соответственно, p<0,05).

При исследовании антропометрических параметров и показателей состава тела у больных ожирением с различными полиморфными вариантами гена FTO были выявлены достоверные изменения окружности талии, бедер, ИМТ и жировой массы в исследуемых группах (табл. 2). Так, у пациентов с генотипами АА и АТ

окружность талии, бедер, ИМТ и содержание жировой массы были значительно больше, чем у пациентов с генотипом ТТ (p<0,05 соответственно).

При изучении показателей метаболического статуса (скорости окисления жиров, белка и углеводов) у больных ожирением при различных полиморфных вариантах гена FTO были выявлены достоверные изменения анализируемых параметров в исследуемых группах. У пациентов с генотипами АТ и АА наблюдались метаболические нарушения в виде снижения скорости окисления жиров в среднем на 17%. При этом у носителей мутантного аллеля А в гетерозиготном и гомозиготном варианте скорость окисления жиров была достоверно ниже, чем у носителей аллеля Т, p<0,05. Скорость окисления углеводов у пациентов с генотипом ТТ была достоверно ниже, чем у пациентов с генотипами АТ и АА, p<0,05 (табл. 3).

При оценке показателей состава тела (содержания жировой массы, мышечной массы, жидкости в орга-

Таблица 1
Распределение частот аллелей и генотипов гена FTO у больных ожирением и в контрольной группе

Аллели, генотипы	Частота аллелей и генотипов		OR [95% CI]	P
	Больные ожирением (n=100)	Контрольная группа (n=100)		
Аллель А	0,395	0,240	2,07 [1,34–3,18]	0,001
Аллель Т	0,605	0,760	0,48 [0,31–0,74]	0,001
Генотип АА	0,120	0,030	4,41 [1,20–16,14]	0,002
Генотип АТ	0,550	0,420	1,69 [0,96–2,95]	0,002
Генотип ТТ	0,330	0,550	0,40 [0,23–0,72]	0,002

Примечание: А – мутантный аллель, Т – аллель дикого типа

Таблица 2
Показатели состава тела у больных ожирением при различных полиморфных вариантах гена FTO (M±m)

Показатели*	ТТ (n=33)	АТ (n=55)	АА (n=12)
Окружность талии, см	104,2±1,6	111,8±1,9	116,7±2,2
Окружность бедер, см	109,8±2,1	117,6±2,4	120,9±2,6
ИМТ, кг/м ²	31,1±0,3	42,6±0,7	53,9±1,7
Жировая масса, кг	34,5±0,9	59,9±1,9	86,9±4,2

Примечание: *p<0,05

Таблица 3
Показатели метаболического статуса у больных ожирением при различных полиморфных вариантах гена FTO (M±m)

Показатели	ТТ (n=33)	АТ (n=55)	АА (n=12)
Скорость окисления жиров, %	50±3*	18±2***	9±2**
Скорость окисления белков, %	16±3	12±2	19±3
Скорость окисления углеводов, %	34±5*	70±6	72±4**

Примечание: *p<0,05 – достоверность отличий показателей в группах ТТ и АТ; **p<0,05 – достоверность отличий показателей в группах ТТ и АА; ***p<0,05 – достоверность отличий показателей в группах АТ и АА.

Таблица 4

Показатели	Динамика показателей состава тела у больных ожирением при различных полиморфных вариантах гена <i>FTO</i> на фоне диетотерапии (M±m)					
	ТТ (n=30)		АТ (n=30)		АА (n=12)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Масса тела, кг	84,1±1,4	80,9±1,5*	134,0±2,9	127,8±2,8*	183,5±4,3	174,5±3,7*
ИМТ, кг/м ²	35,4±0,7	30,1±0,5*	45,0±1,0	42,6±0,9*	53,9±1,7	51,4±1,5*
Жировая масса, кг	35,3±1,3	33,1±1,2*	65,1±2,2	64,6±2,1	86,9±4,2	81,0±4,0*
Мышечная масса, кг	26,6±0,8	26,3±0,7	38,2±1,4	35,4±1,3*	49,5±1,7	48,9±2,3
Общая жидкость, кг	35,1±0,9	34,0±0,7*	49,9±1,6	47,0±1,5*	72,3±2,7	67,6±1,9*

Примечание: * – достоверность отличий ($p < 0,05$) от показателя до лечения.

низме) на фоне диетотерапии у больных ожирением с различными полиморфными вариантами гена *FTO* были отмечены достоверные изменения анализируемых параметров в исследуемых группах. Так, у пациентов с генотипом ТТ, получавших стандартную низкокалорийную диету, наблюдалось снижение содержания жировой массы в среднем на 6%, общей жидкости – на 3% ($p < 0,05$). Однако у носителей мутантного аллеля А в гетерозиготном варианте, получавших также стандартную низкокалорийную диету, отмечалось на фоне диетотерапии снижение массы тела преимущественно за счет мышечной массы (снижение мышечной массы в среднем составило 8%, $p < 0,05$) и общей жидкости (снижение жидкости в среднем составило 5,8%, $p < 0,05$). У данных пациентов на фоне стандартной диетотерапии было выявлено незначительное снижение жировой массы тела. У пациентов с генотипом АА, которые получали персонализированную диету, на фоне терапии наблюдалось достоверное снижение содержания жировой массы в среднем на 7% и общей жидкости – на 6% ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов с генотипом ТТ на фоне стандартной диетотерапии наблюдалось снижение массы тела преимущественно за счет жирового компонента. Однако у носителей мутантного аллеля А в гетерозиготном варианте на фоне стандартной диетотерапии отмечалось снижение массы тела преиму-

щественно за счет мышечной массы, а вот у носителей мутантного аллеля А в гомозиготном варианте на фоне персонализированной диетотерапии – преимущественно за счет жирового компонента (табл. 4).

Заключение

При назначении диетотерапии больным ожирением рекомендовано проведение молекулярно-генетических исследований, что позволит повысить эффективность лечебных мероприятий при данном заболевании. Благодаря генетическому тестированию можно выявить лиц с повышенной потребностью в персонализации диетотерапии и предотвратить развитие ряда осложнений ожирения. Зная особенности метаболического статуса при различных полиморфных вариантах соответствующих генов, а также генотип пациента, возможно подобрать индивидуальную диету, которая позволит в кратчайшие сроки добиться хороших результатов. Проведение молекулярно-генетических исследований позволит определить качественные и количественные изменения метаболитов при воздействии различных диет на фоне того или иного генотипа, что будет способствовать не только лечению ожирения, но и его профилактике. Переход от диагностики к прогнозированию болезни, а от них – к подбору индивидуальной терапии – в настоящее время это основа персонализированной медицины.

Литература

- Бубнова М.Г. Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы к коррекции. // *Consilium Medicum*. – 2005. – № 5. – С. 409-415. [Bubnova MG. Ozhirenie: prichiny i mekhanizmy narastaniya massy tela, podkhody k korrektsii. *Consilium medicum* 2005;(5):409-415. (In Russ.)]
- Кочетова О.В., Викторова Т.В. Генетика и эпигенетика ожирения. // *Успехи современной Биологии*. – 2015. – № 2. – С. 128–138. [Kochetova OV, Viktorova TV. Genetika i epigenetika ozhireniya. *Uspekhi sovremennoi biologii*. 2015;(2):128-138. (In Russ.)]
- Mitchell JA, Church TS, Rankinen T, et al. FTO Genotype and the Weight Loss Benefits of Moderate Intensity Exercise. *Obesity*. 2009;18(3):641-643. doi: 10.1038/oby.2009.311.
- Reuter CP, Rosane De Moura Valim A, Gaya AR, et al. FTO polymorphism, cardiorespiratory fitness, and obesity in Brazilian youth. *Am J Hum Biol*. 2016;28(3):381-386. doi: 10.1002/ajhb.22798.
- Müller TD, Hinney A, Scherag A, et al. 'Fat mass and obesity associated' gene (FTO): No significant association of variant rs9939609 with weight loss in a lifestyle intervention and lipid metabolism markers in German obese children and adolescents. *BMC Med Genet*. 2008;9(1). doi: 10.1186/1471-2350-9-85.
- Ursu RI, Badiu C, Cucu N, et al. The study of the rs9939609 FTO gene polymorphism in association with obesity and the management of obesity in a Romanian cohort. *J Med Life*. 2015;8(2):232-238. PMC4392093.
- Zabena C, González-Sánchez JL, Martínez-Larrad MT, et al. The FTO Obesity Gene. Genotyping and Gene Expression Analysis in Morbidly Obese Patients. *Obes Surg*. 2008;19(1):87-95. doi: 10.1007/s11695-008-9727-0.
- Hennig BJ, Fulford AJ, Sirugo G, et al. FTO gene variation and measures of body mass in an African population. *BMC Med Genet*. 2009;10(1). doi: 10.1186/1471-2350-10-21.
- Legry V, Cottel D, Ferrières J, et al. Effect of an FTO polymorphism on fat mass, obesity, and type 2 diabetes mellitus in the French MONICA Study. *Metabolism*. 2009;58(7):971-975. doi: 10.1016/j.metabol.2009.02.019.
- Батуринов А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., и др. Региональные особенности полиморфизма генов, ассоциированных с ожирением (rs9939609 гена FTO и Trp64Arg гена ADRB3), у населения России. // *Вопросы Питания*. – 2014. – № 2. – С. 35-41. [Baturinov AK, Sorokina EYu, Pogozheva AV, et al. Regional features of obesity-associated gene polymorphism (rs9939609 FTO gene and gene Trp64Arg ADRB3) in Russian population. *Voprosy pitaniya*. 2014;(2):35-41. (In Russ.)]
- Cecil JE, Tavendale R, Watt P, et al. An Obesity-Associated FTO Gene Variant and Increased Energy Intake in Children. *N Engl J Med*. 2008;359(24):2558-2566. doi: 10.1056/NEJMoa0803839.
- Хромова Н.В., Ротарь О.П., Ерина А.М., и др. Взаимосвязь rs9939609 полиморфизма гена FTO с метаболическим синдромом и его компонентами в Российской популяции. // *Артериальная Гипертензия*. – 2013. – № 4. – С. 312-318. [Association of rs9939609 FTO gene polymorphism with metabolic syndrome and its components in Russian population. *Arterial Hypertension*. 2013;(4):312-318. (In Russ.)]

Информация об авторах [Authors Info]

Лапик Ирина Александровна, к.м.н. [Irina A. Lapik, PhD]; Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14. [Address: 2/14, Ustinskiy proezd, Moscow, 109240 Russian Federation]; Email: Lapik_@inbox.ru

Гаппарова Камила Минкайловна, к.м.н. [Kamila M.Gapparova, PhD]; Email: kgapparova@mail.ru. Григорьян Ольга Николаевна, к.м.н. [Ol'ga N. Grigor'yan, PhD]; eLibrary SPIN: 2713-6984; Email: olgrigorian@mail.ru. Сорокина Елена Юрьевна, к.м.н. [Elena Y. Sorokina, PhD]; Email: sorokina@ion.ru

Цитировать:

Лапик И.А., Гаппарова К.М., Сорокина Е.Ю., Григорьян О.Н. Оценка эффективности диетотерапии больных ожирением на основе изучения полиморфизма RS9939609 гена *FTO*. // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т.14. — №. 4 — С.46-50. doi: 10.14341/OMET2017446-50

To cite this article:

Lapik IA, Gapparova KM, Sorokina EY, Grigoryan ON. The evaluation of the effectiveness of diet therapy for obese patients basing on studying of the polymorphism rs9939609 of the *FTO* gene. *Obesity and metabolism*. 2017;14(4):46-50. doi: 10.14341/OMET2017446-50