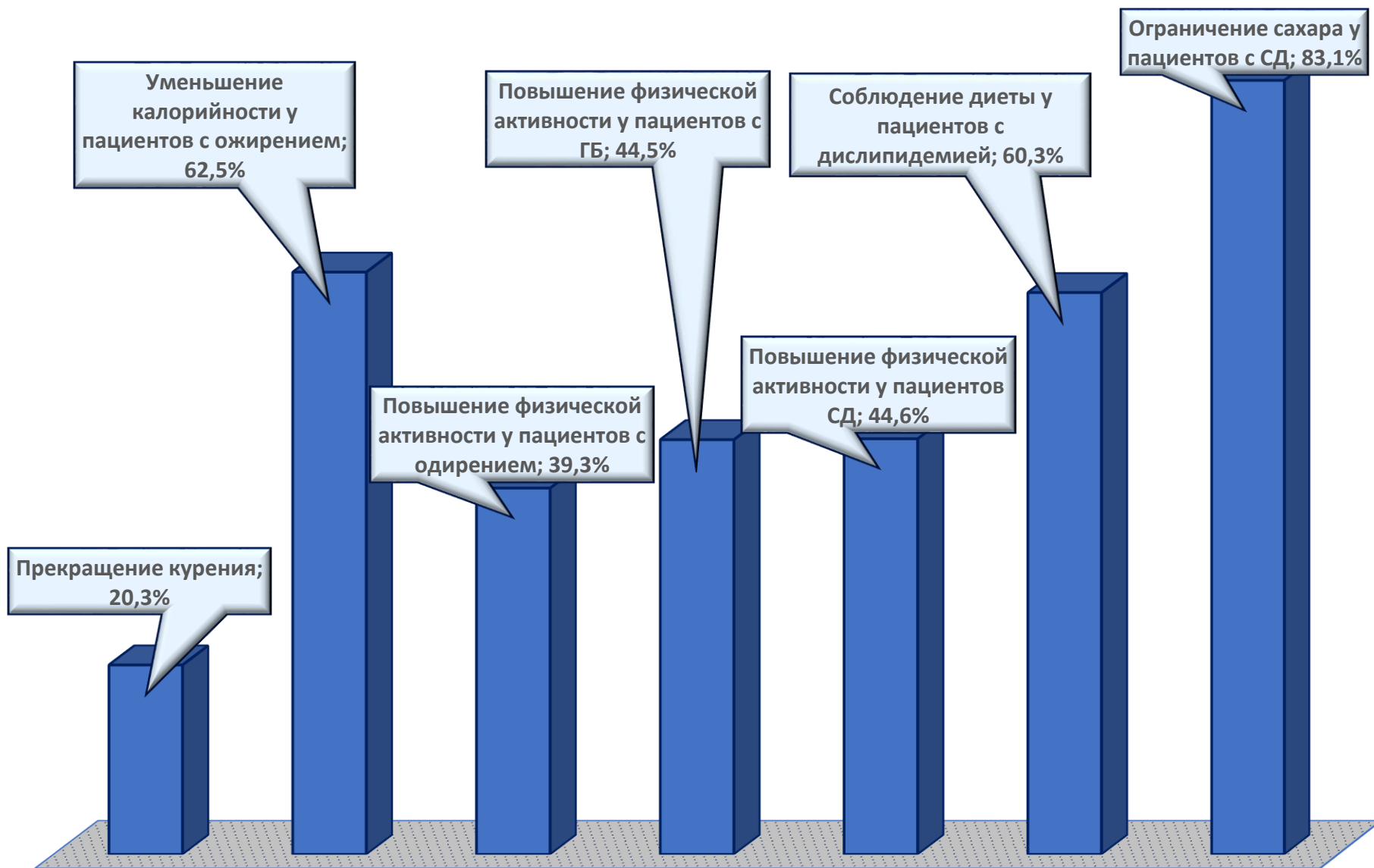


Генетические факторы и внешняя среда обитания как факторы риска сахарного диабета второго типа

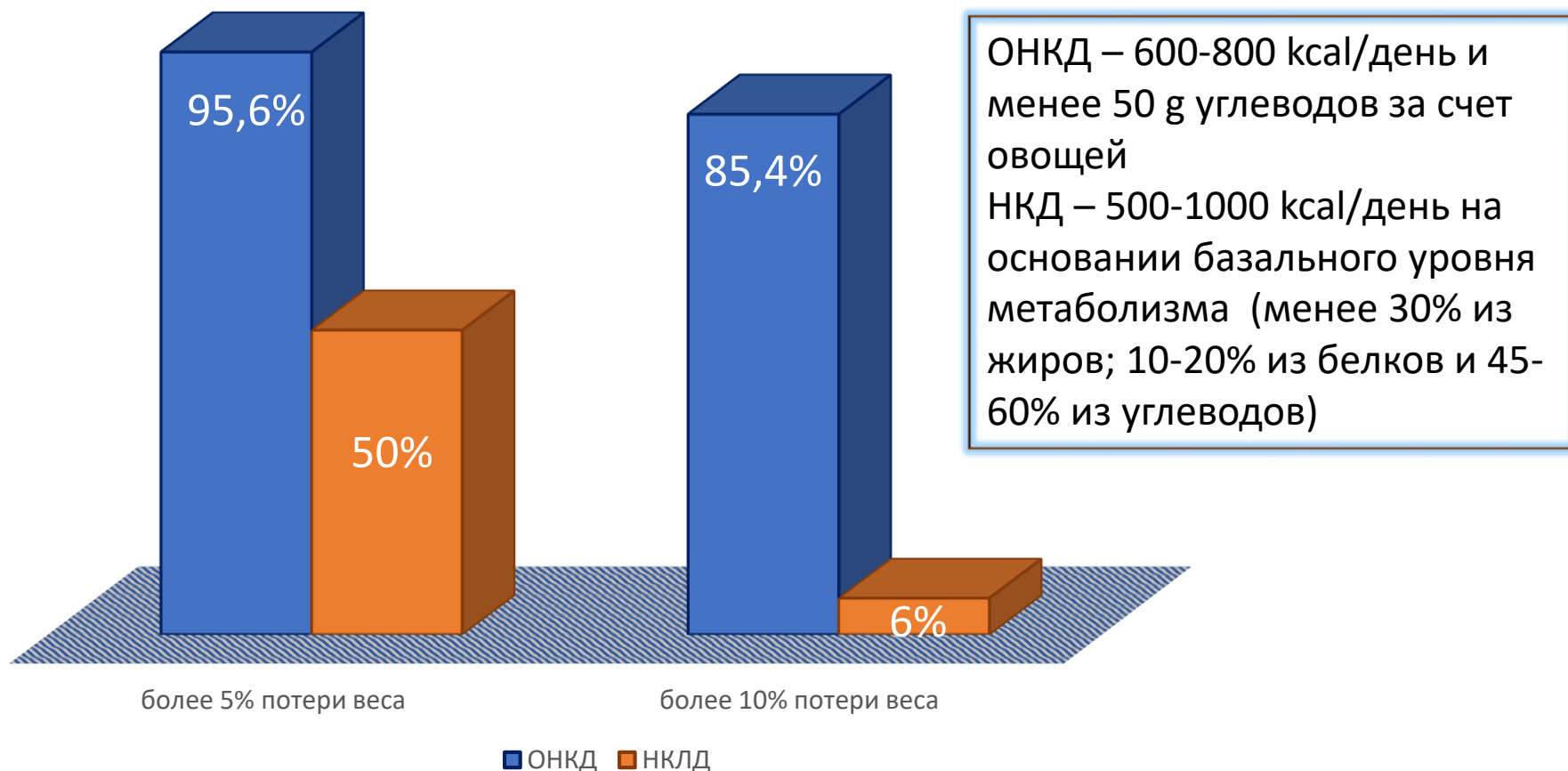
Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины

Исаева А.С.

Возможности коррекции факторов риска

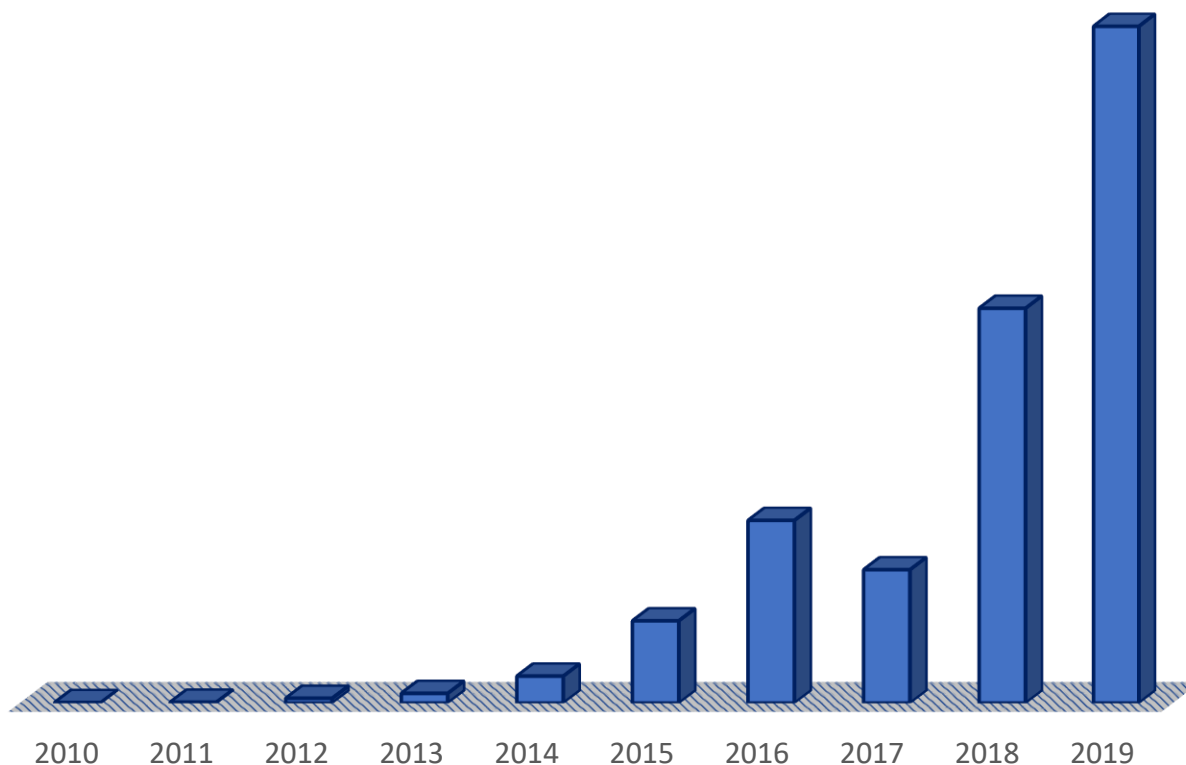


Почему 14,7 % пациентов имели хороший результат при незначительном ограничении калоража, а 4,4 % не имели эффекта при жестком ограничении калорий?



Невозможна 100% эффективность коррекции (вмешательства) метаболических нарушений даже при соблюдении самых жестких условий

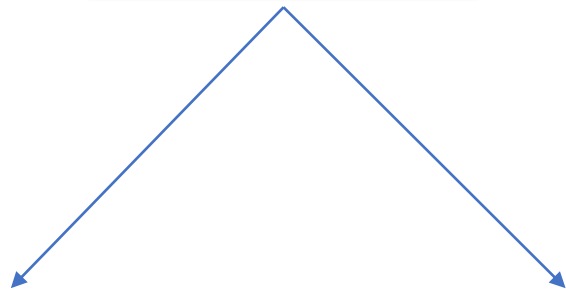
«точная медицина» - *precision medicine*



развивающаяся стратегия профилактики заболевания и лечения, которая базируется на индивидуальных генетических факторах, особенностях окружающей среды и индивидуальном опыте пациента

Antman E.M. и Loscalzo J.

SNP



синонимические

Без изменений в
структуре белка

несинонимические

- Замена аминокислоты
- Укорочение полипептида
(замена на стоп кодон)
- Удлинение полипептида
(потеря стоп кодона)

У мутаций, приводящих к серьезным
изменениям функции белка очень мало шансов
сохраниться

SNP



моногенные
болезни
более 2,5 тысяч

полифакторные
болезни

- Дислипидемии
- Гипертония
- Атеросклероз
- Ожирение
- Сахарный диабет

Взаимодействие гены-окружающая среда



Дизайн исследования

Уровень стресса

Пищевое поведение

Липиды, сахар,
мочевая кислота

Антропометрические
показатели

Оценка комплаенса

Физическая
активность

опрос

шагомер

N = 184,
умеренный-низкий риск,
средний возраст = 43.1 ± 11.2

Генетическое исследование

оценка физической
активности

до 5000 шагов в
сутки

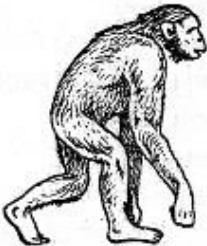





более 5000 шагов в
сутки

Рекомендации по коррекции образа жизни в зависимости от генотипа

Через 1 год



Эволюция человека: биологическая и социальная составляющие

Антропоиды		Гоминиды — прямоходящие приматы			
Dryopithecus	Australopithecus	Homo erectus	Homo sapiens		
Обезьяноподобное животное; возраст 18–9 млн лет	Человекообразная обезьяна; возраст около 5 млн лет	Человек прямоходящий; возраст 2 млн–500 тыс. лет	Человек разумный; возраст 500–30 тыс. лет	Человек разумный; возраст 40 тыс. лет	Человек разумный; 10 тыс. лет
Дриопитек	Австралопитек	Древнейший человек (питекантроп, синантроп, гейдельбергский человек и др.)	Древний человек неандерталец	Новые люди	
				Кроманьонец	Современный человек
<div>Внешний вид</div> 					
Размеры небольшие; лазящие и ходящие в полувыпрямленном положении	Рост 120–150 см, масса 20–50 кг; прямохождение, рука — хватательный орган	Невысокий рост, массивный костяк	Невысокий рост (155–165 см), массивный костяк, коренастый, походка согнутая	Рост до 180 см, физический тип современного человека	

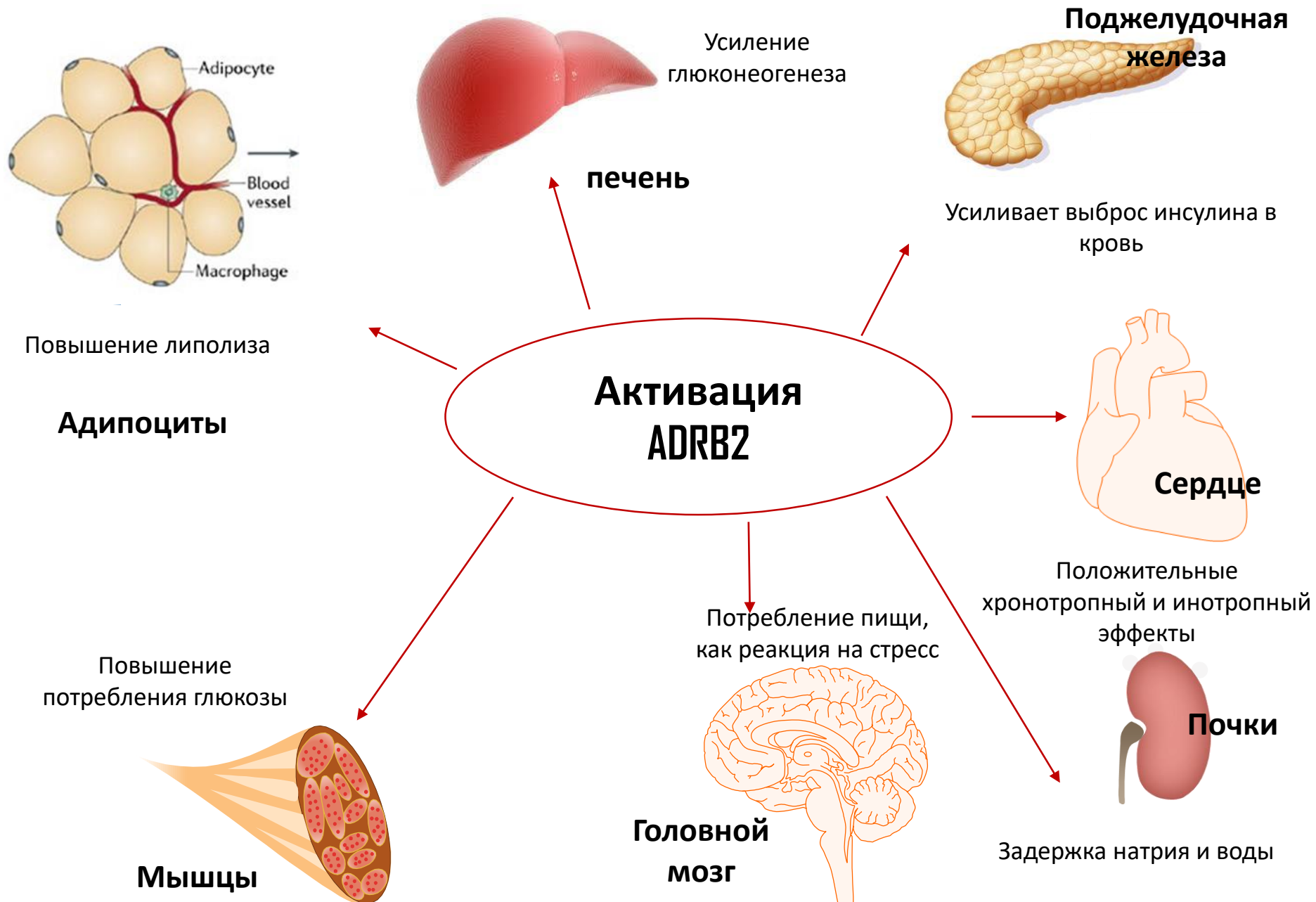
«бережливые гены» помогают сохранить энергию

ADRB2(Gln27Gln),
ADRB2(Agr16Gly),
ADRB3(Trp64Agr),
PPRgamma(Pro12Ala)
FABP (Thr54Ala)

Появление мутаций расхода энергии,
переход на приготовленную пищу, отсутствие
длительных периодов голода

Менее 50 тыс. лет жизни
с генами расхода

ADRB2 – кодирует бета-2-адренорецептор (Gln27Glu и Agr16Gly)



ADRB2

- Два главных хорошо изученных полиморфизма Arg16Gly и Gln27Glu гена ADRB2 наиболее распространены среди белого населения.
- Эти полиморфизмы влияют на общую экспрессию рецептора.
- Показана связь между геном ADRB2 (Arg16Gly или Gln27Glu полиморфизмы) и ожирением: абдоминальной и центральной формами.
- Известно, что увеличение веса в период детство-юность и во взрослом возрасте выше у лиц-носителей Gly16 аллеля.
- В результате исследований по изменению образа жизни (диета или физические упражнения) включающих Arg16Gly полиморфизм, был определён аллель высокого риска ожирения: Gly16.
- Долгосрочные исследования показывают, что Gly16 аллель, связан с увеличением веса в течение времени.

ADRB3 – кодирует бета-3-адренорецептор (Trp64Arg)



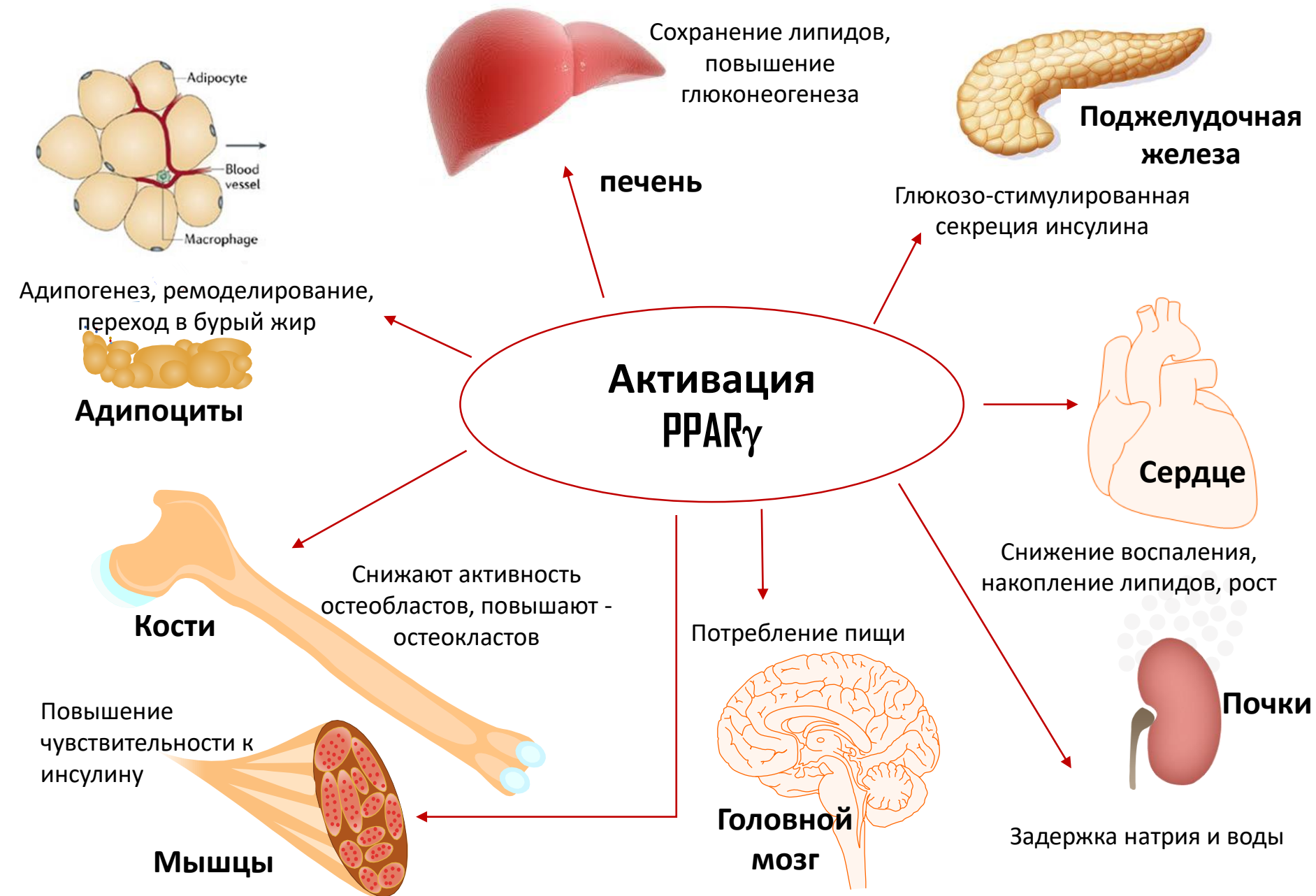
Стимуляция липолиза в белой и бурой жировой ткани. Замена триптофана на аргинин в 64 кодоне к накоплению жиров и ассоциирована с риском развития ожирения.



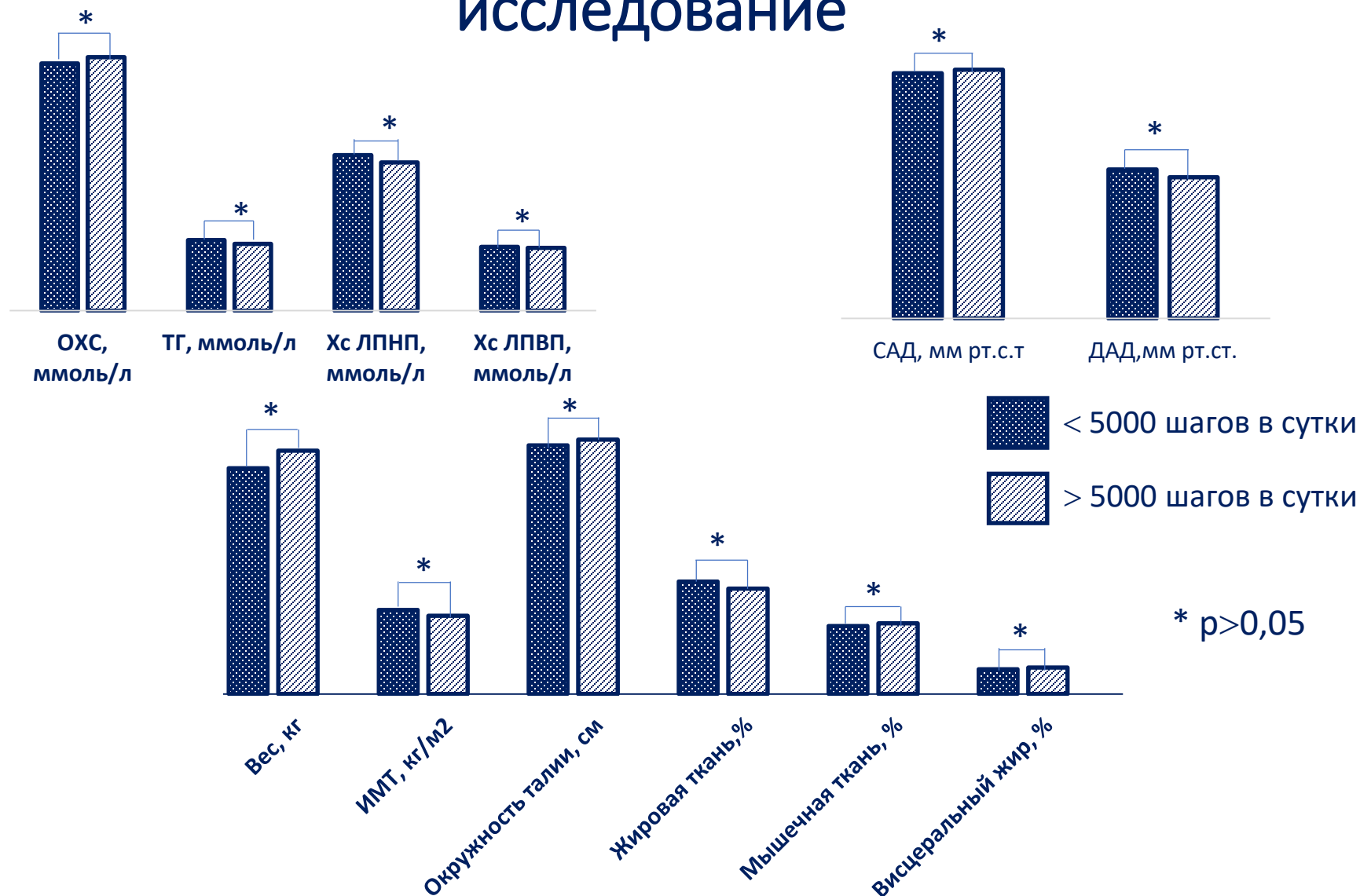
ADRB3

- мутация в первом трансмембранном домене бета3-адренорецептора, ассоциирована с висцеральным ожирением и инсулинорезистентностью
- полиморфизм Trp64Arg в гене приводит к снижению липолиза в клетках, несущих Arg64 аллель.
Доказано, что Arg64 вариант в гене ADRB3 прочно ассоциируется с повышенным ИМТ.
- В исследовании случай-контроль (158 с ожирением-154 с нормальным весом) повышенный риск ожирения (OR = 2.98) имели носители Arg64-аллеля, ведущие малоподвижный образ жизни.
- По данным исследования D.A. Phares и соавт. носители Arg64-аллеля гена ADRB3 больше теряют жировой массы в течение 24 недель с применением занятий аэробикой по сравнению с неносителями.
- В исследованиях N. Sakane и K. Shiwaku после физических упражнений женщины с Arg64-аллелем потеряли меньше в весе, чем женщины с без Arg64-аллеля. Эти два исследования показывают, что Arg64-аллель связан с трудностью потери веса с помощью диеты и физических упражнений.

PPAR γ – суперсемейство ядерных гормональных рецепторов (Pro₁₂Ala)

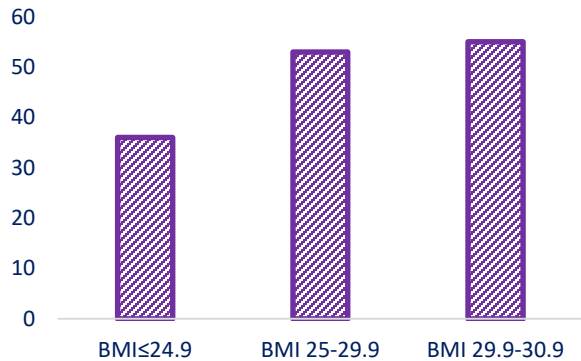


Характеристика пациентов, включенных в исследование

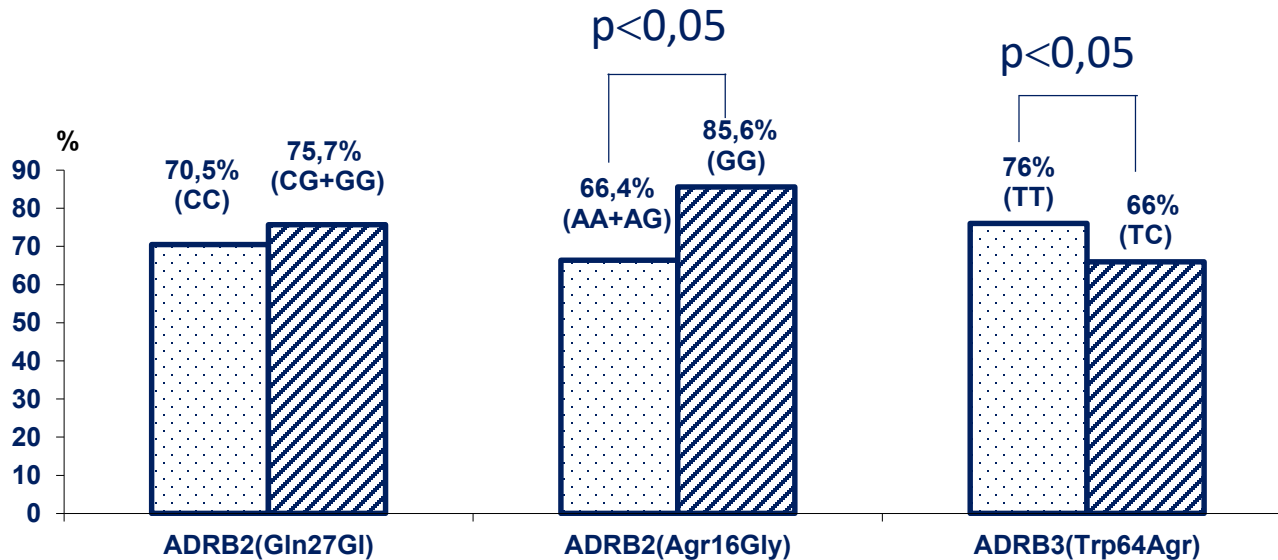


Группы пациентов достоверно не отличались по возрасту, антропометрическим показателям, артериальному давлению, уровням липидов крови

Индекс массы тела в группах с носительством различных вариантов «экономных генов»



Не включались пациенты с ИМТ более 40 кг/м²



количество пациентов с индексом массы тела более 25 кг/м² в группах с различными полиморфными вариантами генов

ADRB2(Gln27Gln), ADRB2(Agr16Gly) и ADRB3 (Trp64Arg).

Не выявлено отличий между лицами с высокой и низкой физической активностью ?

- Физическая активность – любая активность в течение суток
- Физические упражнения – структурированная физическая активность



менее 5000
шагов в сутки

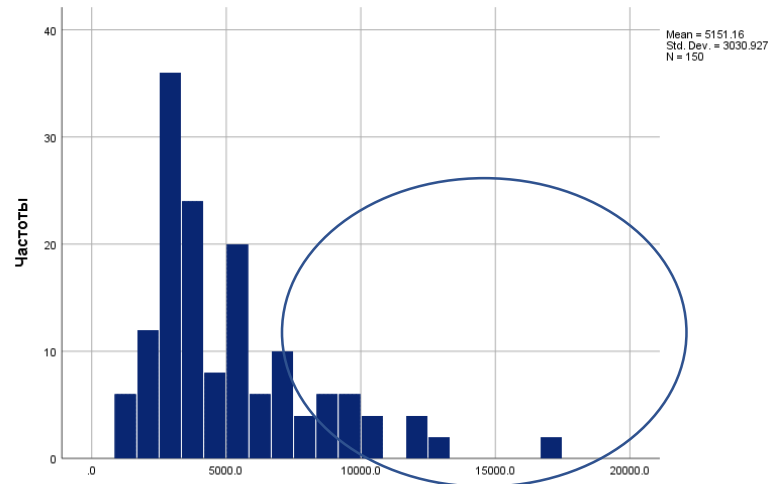
=



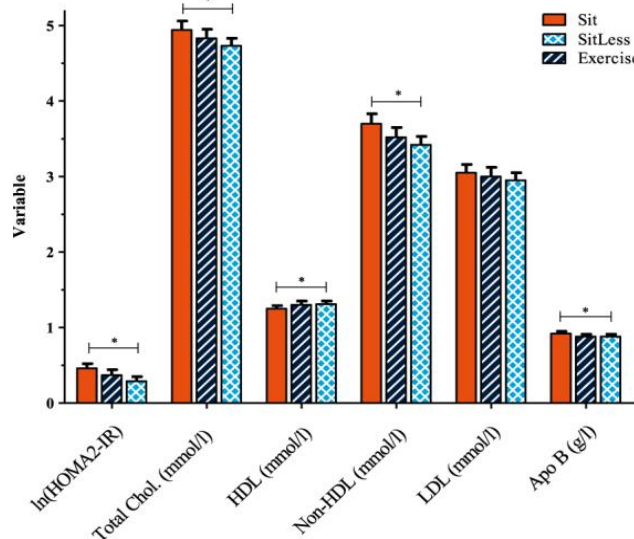
более 5000
шагов в сутки

Человек весом около 70 килограмм
сжигает примерно 440 калорий,
проходя 10 000 шагов.

83 г молочного или 89 г черного
шоколада



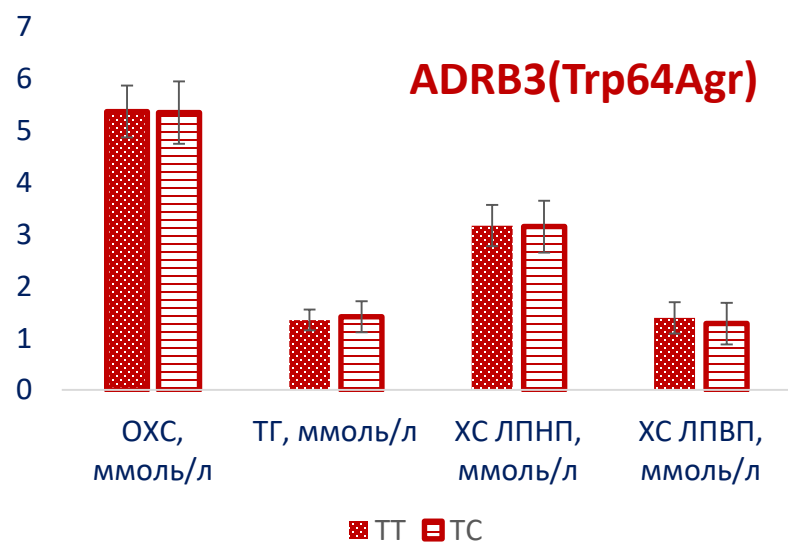
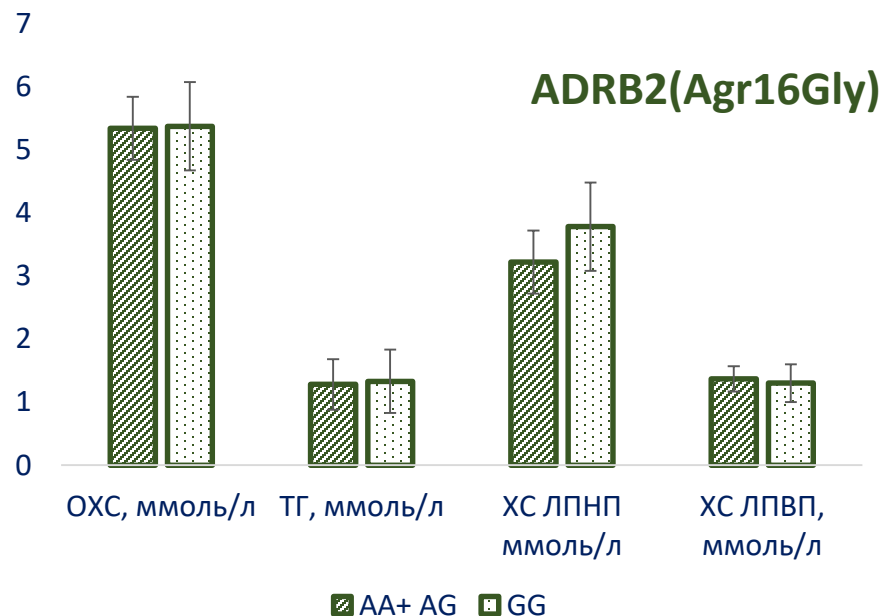
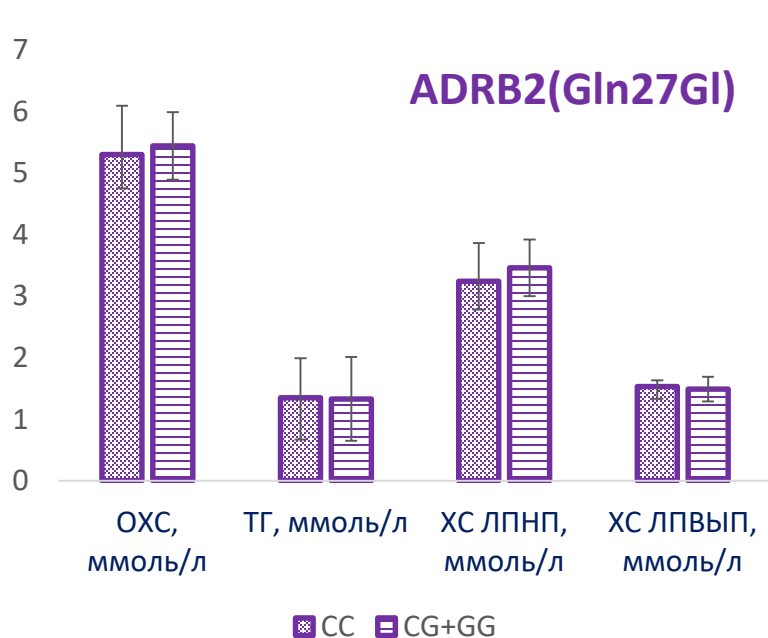
Большее количество пациентов имело
низкую физическую активность



Duvivier B. et al. Reducing sitting time versus adding exercise: differential effects on biomarkers of endothelial dysfunction and metabolic risk. Sci Rep. 2018 Jun 5;8(1):8657.

Sit – 14 часов в
сутки сидеть на
стуле
SitLess – 5-6 часов
сидеть и до 3
часов
ходить/стоять
Exercise – 1 день
в неделю
тяжелой физ
нагрузки на
велосипеде

Показатели холестерина в зависимости от различных полиморфных вариантов генов ADRB2(Gln27Glu), ADRB2(Agr16Gly), ADRB3(Trp64Agr) не отличались при ходьбе менее 5000 шагов в сутки



**ADRB3
(Trp64Agr)**

нет
отличий

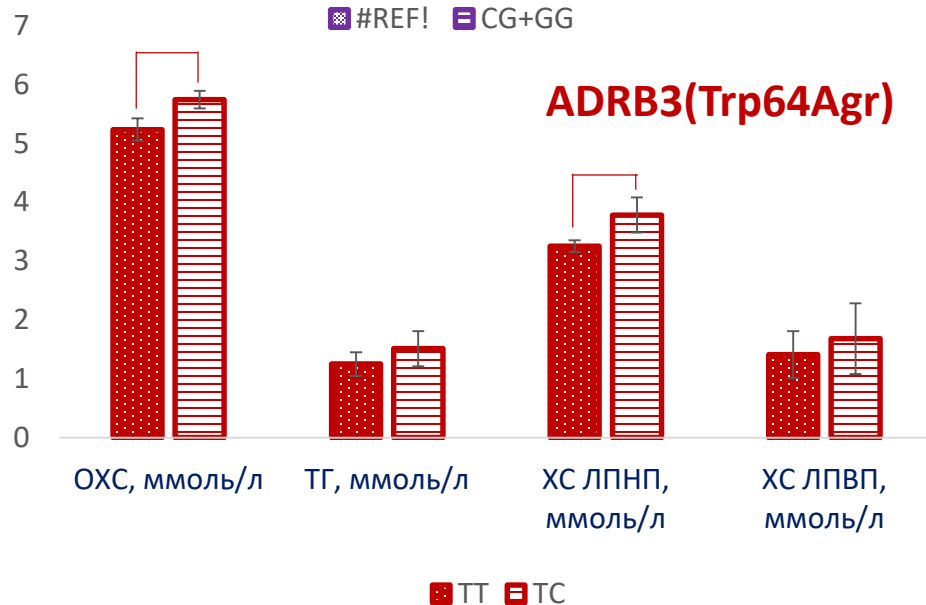
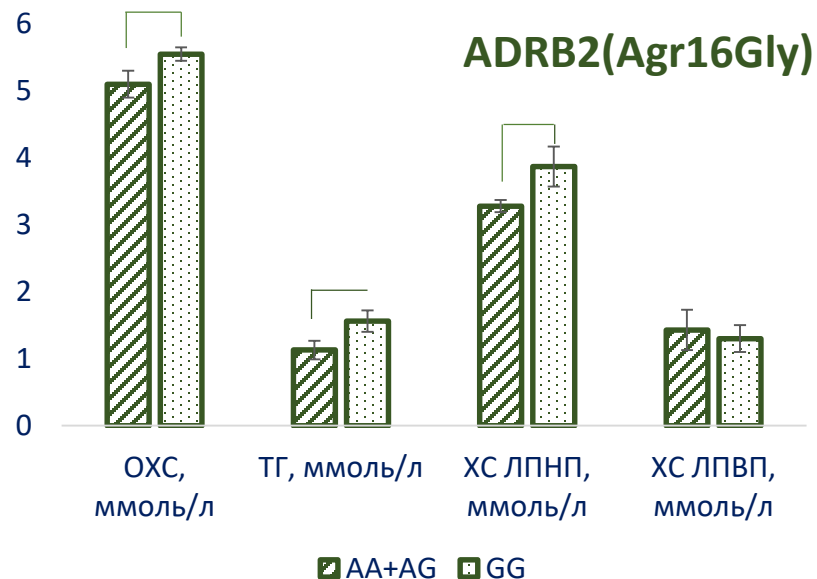
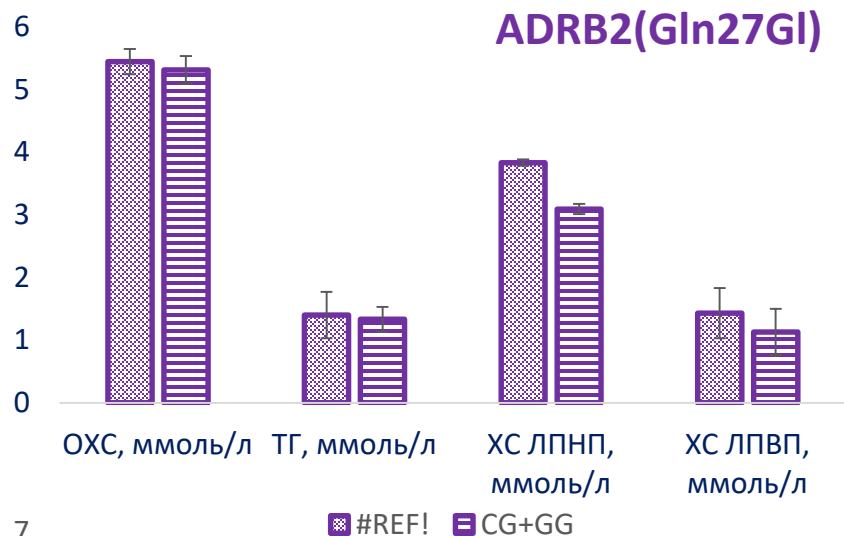
**ADRB2
(Agr16Gly)**

нет
отличий

**ADRB3
(Trp64Agr)**

нет
отличий

Показатели холестерина в зависимости от различных полиморфных вариантов генов ADRB2(Gln27Glu), ADRB2(Agr16Gly), ADRB3(Trp64Agr) отличались при ходьбе более 5000 шагов в сутки



**ADRB3
(Trp64Agr)**

нет
отличий

**ADRB2
(Agr16Gly)**

имеет
значение

**ADRB3
(Trp64Agr)**

имеет
значение

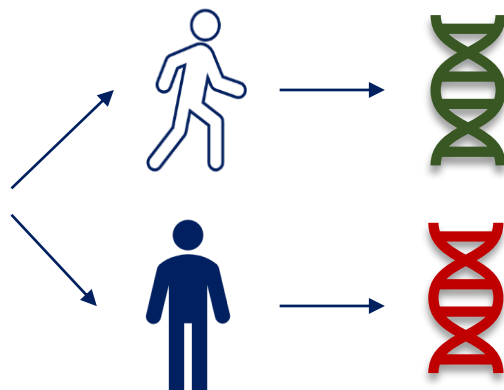
результаты исследования

ходьба менее 5000
шагов

Показатели холестерина не зависят
от носительства полиморфизмов
«экономных генов»

ходьба более 5000
шагов

Носители ARG 16 , гена ADRB2 и
носители TRP 64 гена ADRB 3 имеют
более «благоприятные» показатели
липидов



Благоприятные гены начинают
«работать» при расширении
физической нагрузки

Имеется ли предрасположенность к более высокой физической активности?

Индивидуальный подход к коррекции образа жизни

потребление насыщенных жиров и транс-жиров и увеличивать потребление ненасыщенных жиров в сочетании с умеренным потреблением углеводов.

Основой всех диет является баланс трех основных макронутриентов: углеводов, белков и жиров. Если бы не была выбрана вами система питания, все три компонента были бы необходимы. Но в зависимости от того, какая вами выбрана диета белки, жиры и углеводы должны быть в разных количествах.

Результаты теста ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

Ф.И.О. [Имя]
Пол: Женский
Дата рождения: [Дата]
Материал: Кровь
Дата забора: [Дата]
Врач: [Врач]
Дата анализа: 22.06.2018

Ген и кодируемый белок	Полиморфизм	Результаты
PPARG2 Рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом, гамма-2	rs1801282 C>G Pro12Ala	CC Pro/Pro
ADRB2 Бета-2 адренергический рецептор	rs1042714 C>G Gln27Glu	CG Gln/Glu
ADRB2 Бета-2 адренергический рецептор	rs1042713 A>G Arg16Gly	AG Arg/Gly
ADRB3 Бета-3 адренергический рецептор	rs4994 T>C Trp64Arg	TT Trp/Trp
FABP2 Белок, связывающий жирные кислоты	rs1799883 G>A Thr54Ala	GA Ala/Thr

Рекомендации:
Диета **НИЗКОЖИРОВАЯ**
Физические нагрузки **ИНТЕНСИВНЫЕ**

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВАШЕЙ ДИЕТЕ

Суммарно проанализировав полученные данные, можно сказать, что Ваши генетические особенности обуславливают хорошее усвоение пищевых жиров, но обратный процесс - преобразование излишков жиров в энергию при этом идет менее эффективно. Это дает более легкий набор веса и затруднения в его снижении. Пациенты с такими генотипами генов FABP2, PPARG и ADRB2 (Gln27Glu), как у Вас, при употреблении жирсодержащей пищи имеют достоверно большие показатели индекса массы тела (ИМТ), чем пациенты с другими вариантами генотипов. Клинические исследования показывают, что они имеют больший риск набора веса и менее чувствительны к низкокалорийным диетам. Вам необходимо снижать

ИКРА				
Четы зернастая	0	31,6	13,8	251
Лещевая пробойная	0	24,7	4,8	142
Минтаевая пробойная	0	28,4	1,9	131
Осетровая зернистая	0	28,9	9,7	203
Осетровая пробойная	0	3,6	10,2	123
ОРЕХИ				
Фундук	9,9	16,1	66,9	704
Миндаль	13,6	18,6	57,7	645
Грецкий орех	10,2	13,8	61,3	648
Арахис	9,7	26,3	45,2	548
Семя подсолнечника	5	20,7	52,9	578
СЛАДОСТИ				
Мед	80,3	0,8	0	308
Зефир	78,3	0,8	0	299
Ирис	81,8	3,3	7,3	387
Мармелад	77,7	0	0,1	296
Карамель	77,7	0	0,1	296
Пастила	80,4	0,5	0	305
Сахар	99,5	0,3	0	374
Халва тахинная	50,6	12,7	29,9	510
Халва подсолнечная	54	11,6	29,7	516
Шоколад темный	52,6	5,4	35,3	540
Шоколад молочный	52,4	6,9	35,7	547
Пирожное слоеное с кремом	46,4	5,4	38,6	544
Пирожное бисквитное	34,4	4,7	9,3	344
Пряники	77,7	4,8	2,8	336

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Для того, чтобы достичь желаемого веса и поддерживать его на заданном уровне, нужно правильно питаться, но и знать свои генетические особенности, которые позволяют определить необходимый уровень физической нагрузки для эффективного «сжигания» жиров. Анализ Ваших генетических данных показывает, что Вам рекомендованы физические упражнения повышенной интенсивности. Это обусловлено сочетанием определенных генотипов генов ADRB2 и ADRB3. Пациенты с такими генотипами эффективно преобразуют жиры в энергию в ответ на физиологические нагрузки, аэробные. Поэтому они хуже сбрасывают лишний вес, имеют больший риск набора веса и в целом имеют пониженные показатели энергетического метаболизма. Генетические варианты достаточно распространены среди европейской популяции. Однако, если вы хотите сбросить лишний вес, вам необходимо обратиться к специалисту. Если вы хотите сбросить лишний вес, вам необходимо обратиться к специалисту. Если вы хотите сбросить лишний вес, вам необходимо обратиться к специалисту.

2. Выбор оптимального количества времени на физические упражнения.

На предыдущем этапе Вы, ориентируясь на значения MET, выбрали те виды физической активности, которые Вам более приемлемы или которыми Вы, может быть, уже занимаетесь. Но выбор количества времени, которое Вы проводите, занимаясь спортом, не менее важно, чем выбор типа занятий. Поэтому важно оптимизировать не только интенсивность, но и продолжительность занятий. Для этого мы введем еще одно понятие – **Недельный Метаболический Эквивалент (WeeklyMETScore)**, который будем обозначать как **WMETs**. По существу, это произведение интенсивности вида физической активности в единицах MET на продолжительность занятия в часах (Т). Если Вы в течение недели комбинируете разные виды физической активности, то эти произведения надо складывать.

$$WMETs = MET_1 \cdot T_1 + MET_2 \cdot T_2 + MET_n \cdot T_n$$

Например, если Вы в течение всей недели суммарно занимались 1 час на велотренажере (8 MET), полчаса потратили на умеренное плавание (7 MET) и полчаса на занятия аэробикой (7

MET), то Ваш недельный метаболический эквивалент (WMETs) будет равняться 15.

$$WMETs = 8 \cdot 1 + 7 \cdot 0,5 + 7 \cdot 0,5 = 15$$

В соответствии с результатом генетического анализа, Ваш целевой недельный метаболический эквивалент, который Вам рекомендовано достигнуть должен быть выше 13.

$$WMETs > 13$$

Если Вы только начинаете тренироваться, то не стремитесь сразу ставить рекорды. Для начала рекомендуется выполнять занятия, не превышающие 35-40 минут в день при условии 4 тренировочных дней в неделю. Главное на этом этапе добиться стабильности в выполнении упражнений и постоянности Ваших тренировок. По прошествии двух месяцев тренировок на уровне WMETs = 13, можно увеличивать нагрузку до недельного метаболического эквивалента в 20 единиц. Рекомендуется раз в 1,5-2 месяца менять или добавлять новые виды физической активности. При грамотном подходе в Вашем тренировочном процессе Вы не только интенсифицируете «сжигание» лишних калорий, но и укрепите различные группы мышц.

В наших рекомендациях мы основываемся в первую очередь на данных о Вашем генотипе и предполагаем, что Вашей основной задачей является коррекция веса. Возможно, у Вас есть противопоказания к определенному роду физических нагрузок или, кроме похудения, Вы желаете потренировать определенные мышцы. В таком случае обязательно обратитесь за консультацией к Вашему лечащему врачу, спортивному врачу фитнес-центра, тренеру. Они помогут персонализировать Ваши занятия с учетом дополнительных данных, которыми мы не располагаем. Если такая консультация изначально не требовалась, но с выполнением новых упражнений Вы почувствовали боль, ухудшение самочувствия, то немедленно прекратите тренировки и тоже обратитесь за консультацией к специалисту.

Несмотря на то, что Вам рекомендованы упражнения повышенной интенсивности, при грамотном и методичном подходе Вы очень быстро убедитесь, что соблюдать такой «усиленный» вариант физической активности вовсе не затруднительно. Будем рады, если окажется, что мы Вам помогли достичь желаемой цели. Хорошего здоровья и удачи Вам с Вашим уникальным генотипом!

Дизайн исследования

Уровень стресса

Пищевое поведение

Липиды, сахар,
мочевая кислота

Антропометрические
показатели

Оценка комплаенса

Физическая
активность

опрос

шагомер

N = 150,
умеренный-низкий риск,
средний возраст = 43.1 ± 11.2

Генетическое исследование

оценка физической активности по IPAQ
шкале
Включены при менее 10 баллах

Расширение физической
активности – более 21 балла
Всего 51 человек

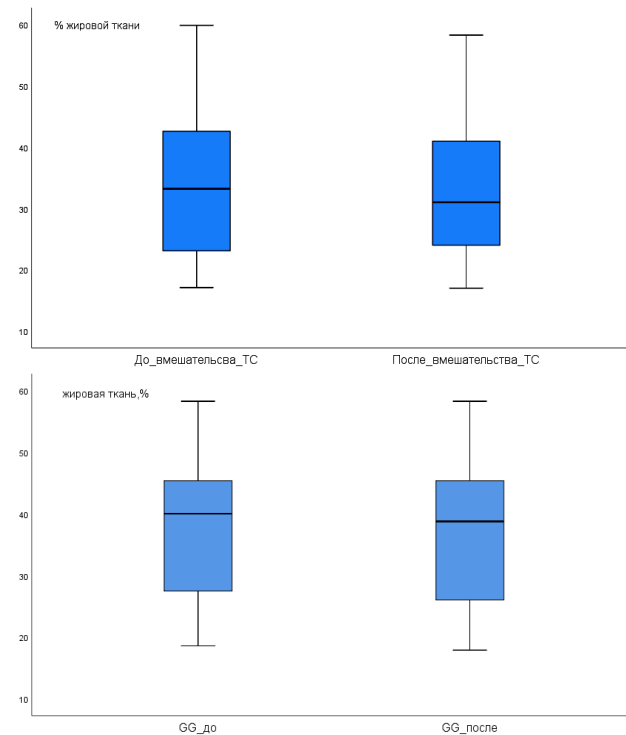
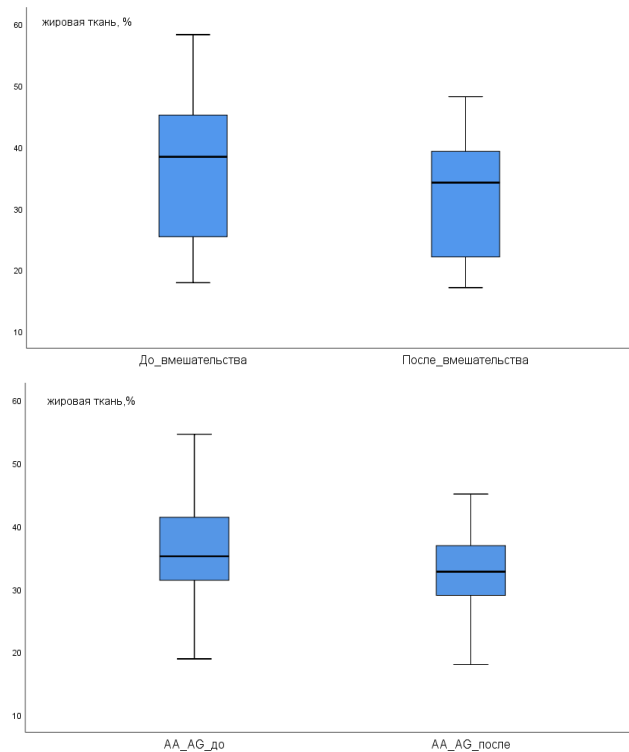
Исключены из дальнейшего
анализа те, у кого не достигли
более 21 балла

Через 3 месяца

Антропометрические
показатели

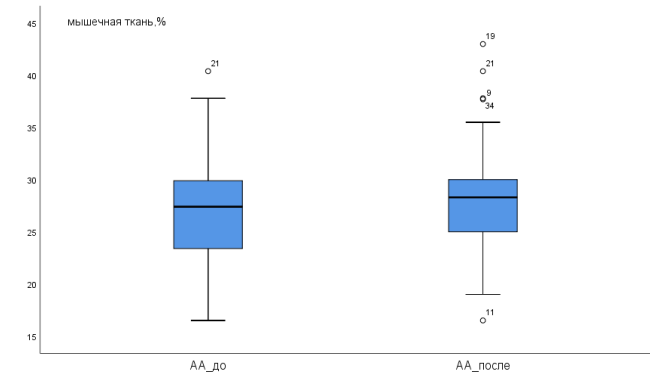
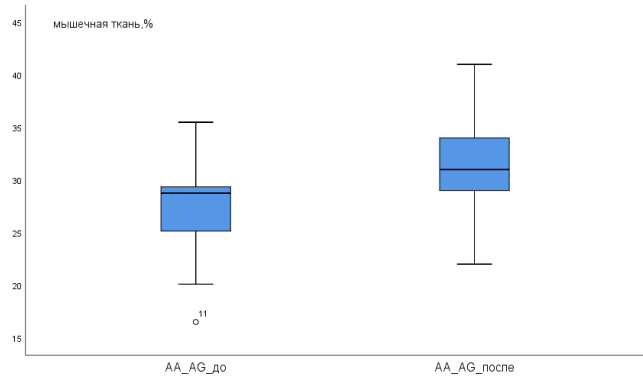
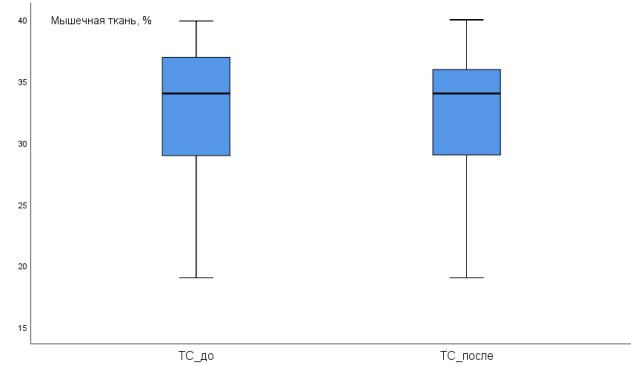
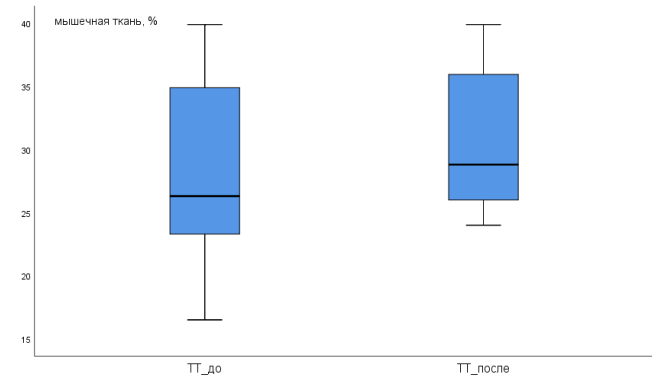
Липиды

Динамика доли жировой ткани в ходе модификации физической активности

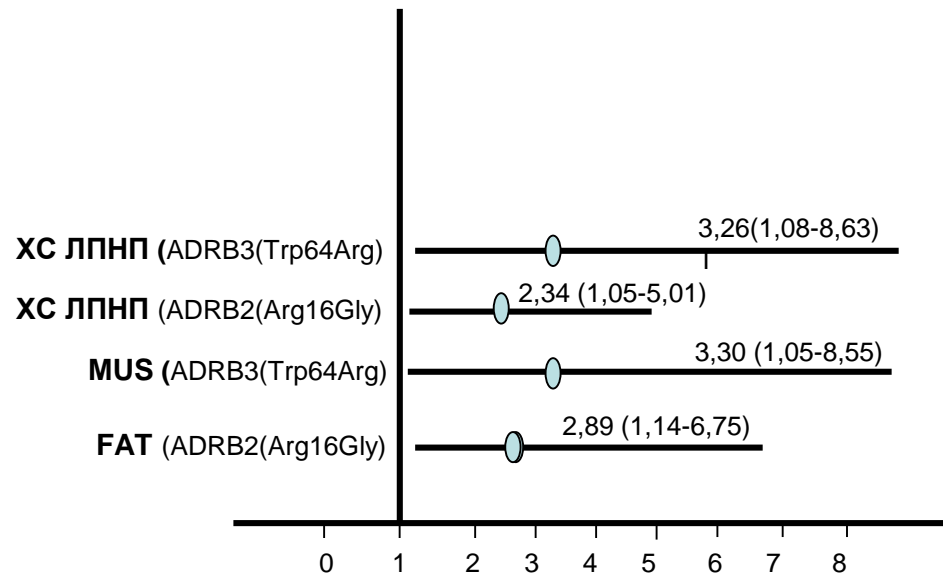


модификации физической активности: А. Выявлены достоверное снижение доли жировой ткани у носителей генотипа ТТ полиморфного локуса T190C гена ADRB3 ($p=0,0004$; W). Б. Не отмечалось достоверных изменений доли жировой ткани у носителей варианта ТС полиморфного локуса T190C гена ADRB3 ($p=0,317$; W). В. Достоверное снижение доли жировой ткани у носителей генотипов AA+AG полиморфного локуса A46G гена ADRB2 ($p=0,0061$; W). Г. В группе носителей генотипа AA полиморфного локуса A46G гена ADRB2 не установлено достоверных изменений доли жировой ткани ($p=0,271$; W).

Динамика доли мышечной ткани в ходе модификации физической активности



А. Достоверное повышение доли мышечной ткани у носителей генотипа ТТ полиморфного локуса Т190С гена ADRB3 ($p=0,0031$; W). Б. Не отмечалось достоверных изменений доли мышечной ткани у носителей генотипа ТС полиморфного локуса Т190С гена ADRB3 ($p=0,916$; W). В. Достоверное увеличение доли мышечной ткани у носителей генотипов AA+AG полиморфного локуса A46G гена ADRB2 ($p=0,0061$; W). Г. В группе носителей генотипа AA полиморфного локуса A46G гена ADRB2 не установлено достоверных изменений доли мышечной ткани ($p=0,877$; W).



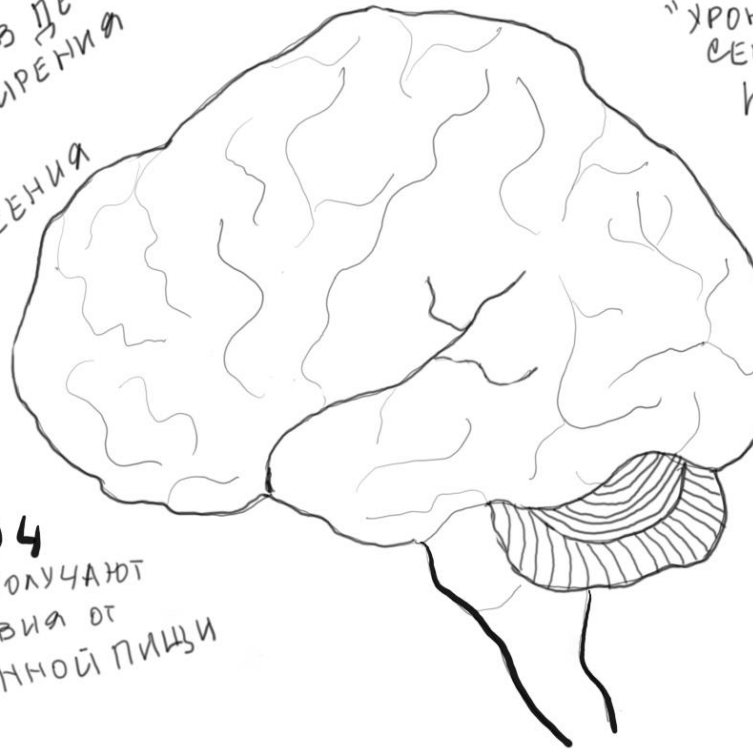
Связь между носительством различных генотипов полиморфных локусов T190C гена ADRB3 и A46G гена ADRB2 и изменением ХС ЛПНП, доли мышечной ткани (MUS) и доли жировой ткани (FAT).

Гены «пищевого поведения»

MC4R
СИНТЕЗ МЕЛАНОКОРТИНА
5,8 % случаев детского
ожирения

TAH1K
БОЛЕЕ 5 SNP
ОТСУТСТВИЕ ТОРМОЖЕНИЯ

DRD4
БОЛЬШЕ ПОЛУЧАЮТ
УДОВОЛЬСТВИЯ ОТ
СЪЕДЕННОЙ ПИЩИ



5-HTTLPR
"ХРОНИЧЕСКИ НИЗКИЙ УРОВЕНЬ
СЕРТОНИНА"
ИМПУЛЬСИВНОЕ ПЕРЕДАНИЕ

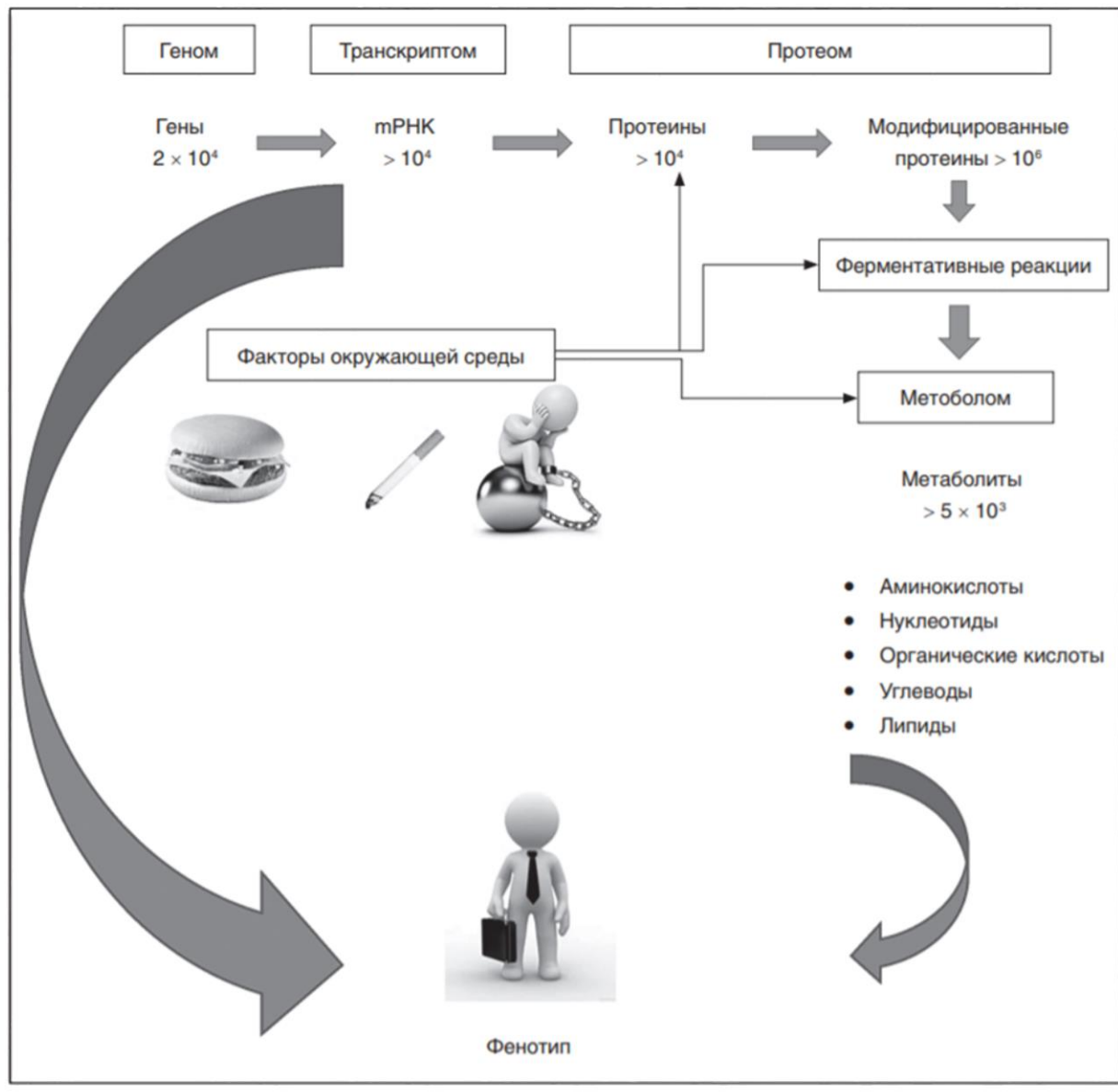
STin2 VNTR
НИЗКИЙ СИНТЕЗ СЕРТОНИНА

DRD2/ANKK1
45 % ОЖИРЕНИЯ
ПОЛУЧАЮТ УДОВОЛЬСТ-
ВИЕ ОТ БЫСТРЫХ
УГЛЕВОДОВ

*Эволюция потратила много сил на то, чтобы
заставить живых существ, во-первых,
полюбить еду, а во вторых, стремиться ее
добывать, - иначе они не стали бы напрягать
себя трудоемкими поисками съестного*

Перечень полиморфизмов, ассоциированных с развитием выносливости, переносимостью длительных нагрузок

ACE	I/D	I
ACTN3	R577X	X
ADRA2A	6.7/6.3 kb	6.7kb
ADRB2	Arg16Gly	Arg
ADRB2	Gln27Gly	Gln
AMPD1	C34T	C
BDKRB2	+9/-9	-9
CNBFABP2	5I/5D	5I
FABP2	D4S1597	D4S1597
HIF1A	Pro582Ser	Pro
EPAS1	A/G интрон 1 C/T интрон 1	G T
EPOR	(GGAA) _n	185 bp
PPARA	G/C интрон 7	G
PPARD	+294T/C	C



Выводы

- Низкий комплаенс пациентов к рекомендациям по коррекции образа жизни
- Носители ARG в позиции 16 ADRB2 и TRP в 64 позиции ADRB3 имеют более низкие значения общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов
- Значение полиморфизмов проявляется только при физической активности, предполагающей более 5000 шагов в сутки