

УДК 616.127+616.379-008.64]:575.113.2:612:615.272:616-055.1

Зв'язок поліморфізму Q223R гена *LEPR* з кардіометаболічними чинниками ризику в чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2-го типу

А.А. Аль Салім, М.А. Станіславчук, Н.В. Заїчко

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, лептинові рецептори, поліморфізм, кардіометаболічні чинники ризику

Ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає чільне місце в структурі смертності та інвалідності населення майже в усіх країнах світу. За даними ВООЗ, у 2012 р. з ІХС було пов'язано 7,4 млн (13,2 %) випадків смерті [17]. ІХС – це мультифакторне захворювання, розвиток якого детермінує низка модифікованих та немодифікованих чинників. Чинниками ризику, що не модифікуються, вважають вік, чоловічу стать та обтяжену спадковість; до ключових модифікованих факторів відносять тютюнопаління, гіперхолестеринемію, дисліпідемію, артеріальну гіпертензію (АГ), цукровий діабет (ЦД), ожиріння, інсулінорезистентність, гіпергомоцистеїнемію [3, 14, 18]. Перелік модифікованих та немодифікованих чинників серцево-судинних захворювань постійно розширюється. Як потенційні чинники ризику все частіше розглядають порушення адипокінової регуляції, пов'язаної з поліморфізмом генів лептину, адипонектину або їх рецепторів. Ген лептинових рецепторів *LEPR* розташований у хромосомі 1p31 і відіграє важливу роль у регуляції маси тіла, харчової поведінки, енергетичного гомеостазу та метаболічних процесів [1]. Наслідком мутацій у гені *LEPR* є утворення неактивних форм рецепторів лептину, які не здатні забезпечувати трансдукцію гормонального сигналу і детермінують резистентність клітин-мішеней до дії лептину. В дослідженні N. Yіannaouris (2001) уперше засвідчено зв'язок поліморфізму

Q223R гена *LEPR* з надлишковою масою тіла [19], а в дослідженні OPERA (Oulu Project Elucidating Risk of Atherosclerosis) виявлено зв'язок поліморфізму Gln223Arg (Q223R) гена *LEPR* зі збільшенням товщини комплексу інтима – медіа та раннім атеросклерозом [15]. Між тим інформація щодо зв'язку поліморфізму гена *LEPR* з кардіометаболічними чинниками в різних етнічних групах суперечлива. Наприклад, у туніській когорті хворих з ожирінням у носіїв алеля R зареєстровано менший індекс маси тіла (ІМТ) та нижчий рівень лептину, ніж у гомозиготних носіїв алеля Q [9]. Водночас у слов'янській популяції у носіїв генотипу RR виявляли вищі рівні лептину та інсуліну в сироватці крові та більший ІМТ, ніж у носіїв генотипів QR та QQ [7]. Таким чином, вивчення клініко-діагностичного значення поліморфізму гена *LEPR* в українській когорті хворих на ІХС та ЦД 2-го типу залишається актуальним.

Мета роботи – визначити зв'язок поліморфізму Q223R гена лептинових рецепторів (*LEPR*) з кардіометаболічними чинниками ризику в чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2-го типу.

Матеріал і методи

Обстежено 147 хворих на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом (100 % чоловіки). Середній вік – (53,70±6,97) року. Діагноз

стабільної ІХС встановлювали за рекомендаціями Американської асоціації серця / Американської колегії кардіологів (2014) та Європейського товариства кардіологів (2013), згідно з положеннями чинних нормативних документів – Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги та адаптованої клінічної настанови «Стабільна ішемічна хвороба серця» за Наказом МОЗ України від 02.03.2016 р. № 152. У дослідження залучали чоловіків зі стабільною стенокардією напруження II–III функціонального класу, з післяінфарктним кардіосклерозом. Додатковим критерієм залучення був ЦД 2-го типу в стадії компенсації або субкомпенсації. Діагноз ЦД 2-го типу верифіковано відповідно до положень наказу МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2-го типу» на підставі аналізу медичної документації, даних анамнезу, результатів клініко-лабораторного обстеження, антидіабетичної терапії. Критеріями незалучення в дослідження були: жіноча стать, вік понад 75 років, гострий коронарний синдром, нестабільна стенокардія, неконтрольована АГ, ЦД 1-го типу, тяжкі та некомпенсовані стани, ожиріння III–IV ступеня, інсулінотерапія.

Відповідно до завдань дослідження всіх пацієнтів розділили на дві групи: перша – 83 хворих на ІХС без ЦД (віком у середньому $52,40 \pm 8,46$ року), друга – 64 хворих на ІХС, поєднану з ЦД 2-го типу (віком у середньому $53,70 \pm 6,97$ року). Групи хворих були репрезентативними за віком початку ІХС, тривалістю захворювання, кількістю перенесених інфарктів міокарда (ІМ). Контрольну групу становили 52 практично здорових чоловіки (мешканці Вінницької області) віком у середньому $51,90 \pm 8,56$ року, з відсутністю скарг з боку внутрішніх органів, ознак ІХС та ЦД 2-го типу.

Поліморфізм Q223R (Gln223Arg, rs1137101) гена *LEPR* визначали методом полімеразно-ланцюгової реакції в режимі реального часу на ампліфікаторі iCycler IQ5 (BioRad, США). Вміст загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові вимірювали уніфікованими методами з використанням наборів «Холестерин-Ф», «Тригліцериди-Ф» («Філісіт-Діагностика», Україна), «Альфа-холестерин» («Реагент», Україна). Рівень холестерину ліпо-

протеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою Friedwald:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,45\text{ТГ}).$$

При ранжируванні рівнів ліпідів у сироватці крові використовували критерії Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства з атеросклерозу (2016) [10]. Критеріями дисліпидемії вважали рівень ЗХС $> 5,0$ ммоль/л, ХС ЛПНЩ $> 3,0$ ммоль/л, ХС ЛПВЩ $< 1,0$ ммоль/л (для чоловіків), ТГ $> 1,7$ ммоль/л. Базальний вміст інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням набору Insulin ELISA (DRG, США). Як критерій інсулінорезистентності розраховували індекс HOMA (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance):

$$\text{HOMA} = \text{інсулін натще} \times \text{глюкоза натще} / 22,5.$$

Індекс HOMA $> 2,77$ свідчить про інсулінорезистентність. Вміст високочутливого С-реактивного білка (С-РБ) визначали за допомогою набору hsCRP ELISA (DRG, США).

Антропометричні показники – зріст, масу тіла, окружність талії (ОТ) та стегон (ОС) визначали загальноприйнятими методами. ІМТ розраховували за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2.$$

ІМТ оцінювали за критеріями ВООЗ (1997): недостатня маса тіла – ІМТ $< 18,5$ кг/м²; нормальна маса тіла – $18,5$ – $24,9$ кг/м²; надлишкова маса тіла – $25,0$ – $29,9$ кг/м²; ожиріння 1-го ступеня – 30 – $34,9$ кг/м²; ожиріння 2-го ступеня ІМТ – 35 – $39,9$ кг/м²; ожиріння 3-го ступеня – > 40 кг/м². Маркерами метаболічного або вісцерального ожиріння вважали ОТ ≥ 94 см та відношення ОТ/ОС $\geq 0,9$ [12].

Первинний матеріал опрацьовували за допомогою статистичних програм MS Excel та Statistica SPSS22. Для оцінки різниці між групами використовували параметричний t-критерій Стьюдента, при непараметричному розподілі – критерії Краскела – Уолліса. При порівнянні частоти змін застосовували критерій χ^2 та точний критерій Фішера. Визначали відношення шансів (ВШ) та 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ). Статистично значущою вважали різницю у разі $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Аналіз кардіометаболічних чинників у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом засвідчив (табл. 1), що за наявності ЦД 2-го типу статистично значуще частіше (в 1,3–1,9 разу,

Таблиця 1

Клініко-лабораторна характеристика хворих на ІХС з післяінфаркtnим кардіосклерозом та ЦД 2-го типу

Показник	Контрольна група (n=52)	ІХС без ЦД (n=83)	ІХС з ЦД 2-го типу (n=64)
Вік, роки	51,90±8,56	52,40±8,46	53,70±6,97
ІМТ, кг/м ²	25,10±1,83	28,50±4,43*	29,10±4,49*
ІМТ ≥ 30 кг/м ²	0	29 (34,9%)*	24 (37,5%)*
ОТ, см	83,80±7,48	93,1±13,8*	96,0±13,6*
ОТ ≥ 94 см	5 (9,6 %)	41 (49,4%)*	35 (54,7%)*
ОТ/ОС	0,86±0,03	0,94±0,10*	0,98±0,11**
ОТ/ОС ≥ 0,9	5 (9,6 %)	46 (55,4%)*	48 (75,0%)*
АГ	0	55 (66,3%)*	48 (75,0%)*
ЗХС, ммоль/л	4,24±0,53	4,66±0,89*	5,15±0,69**
ЗХС ≥ 5,0 ммоль/л	5 (9,6 %)	28 (33,7%)*	41 (64,1%)*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,26±0,16	1,04±0,21	1,01±0,17
ХС ЛПВЩ ≤ 1,0 ммоль/л	3 (5,8 %)	39 (47,0%)*	39 (60,9%)*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,48±0,61	2,98±0,81*	3,37±0,63**
ХС ЛПНЩ ≥ 3,0 ммоль/л	11 (21,2 %)	37 (44,6%)*	50 (78,1%)*
ТГ, ммоль/л	1,09±0,29	1,44±0,66*	1,72±0,69**
ТГ ≥ 1,7 ммоль/л	2 (3,8 %)	21 (25,3%)*	28 (43,8%)*
Глюкоза, ммоль/л	4,33±0,53	4,67±0,52	7,04±1,62**
Інсулін, мкОД/л	9,53±3,01	14,40±4,98*	25,80±6,65**
HbA _{1c} , %	4,64±0,50	4,86±0,61	7,39±0,88**
НОМА	1,82±0,57	2,99±1,04*	7,82±1,76**
НОМА > 2,77	5 (9,6 %)	51 (61,4%)*	64 (100%)*
Високочутливий СРБ, мг/л	2,35±0,72	5,50±1,31*	6,06±1,61**
Тютюнопаління	0	32 (38,6 %)	23 (35,9 %)
Генотип QQ	20 (38,5 %)	24 (28,9 %)	13 (20,3 %)
Генотип QR	21 (40,3 %)	37 (44,6 %)	25 (39,1 %)
Генотип RR	11 (21,2 %)	22 (26,5 %)	26 (40,6 %)*

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm \sigma$. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб контрольної групи ($P < 0,01$). # – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих на ІХС без ЦД ($P < 0,05$).

$P < 0,05$) виявляли маркери вісцерального ожиріння, атерогенної дисліпідемії (ЗХС $\geq 5,0$ ммоль/л, ХС ЛПВЩ $\leq 1,0$ ммоль/л, ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л), інсулінорезистентності (індекс НОМА $> 2,77$, підвищений базальний рівень інсуліну), запального синдрому (підвищений рівень високочутливого С-РБ). Аналіз частоти виявлення тютюнопаління не показав суттєвих відмінностей між групами хворих на ІХС без ЦД та з ЦД 2-го типу: частка курців становила відповідно 38,6 та 35,9 %.

Дослідження поліморфізму Q223R гена *LEPR* засвідчило, що частота виявлення патологічного алеля R та розподіл генотипів у групі хворих на ІХС з ЦД 2-го типу більш суттєво відрізнялися від групи здорових осіб, ніж у групі хворих на ІХС без ЦД (див. табл. 1). Так, частка патологічних гомозигот RR у контрольній групі становила 21,2 проти 40,6 % у групі хворих на ІХС з ЦД

2-го типу ($\chi^2=8,13$; $P=0,004$) та 26,5 % в групі хворих на ІХС без ЦД ($\chi^2=1,43$; $P=0,23$). Частота виявлення алеля R була найбільшою у хворих на ІХС з ЦД 2-го типу порівняно зі здоровими особами та хворими на ІХС без ЦД і становила відповідно 60,2 проти 41,3 % ($\chi^2=8,13$; $P=0,004$) та 48,8 % ($\chi^2=3,75$; $P=0,05$). Таким чином, у хворих на ІХС наявність ЦД 2-го типу асоціюється з більшою поширеністю традиційних чинників ризику, що узгоджується з даними літератури [2, 6]. Поліморфізм Q223R гена *LEPR* частіше трапляється у хворих на ІХС за наявності ЦД 2-го типу (ВШ 1,58; 95 % ДІ 0,99–2,53) і, можливо, є потенційним чинником більш суттєвих порушень ліпідного та вуглеводного обміну.

Аналіз кардіометаболічних чинників ризику у хворих на ІХС залежно від поліморфізму Q223R гена *LEPR* виявив істотні відмінності між носіями поліморфних алелей. У загальній групі хворих на

Таблиця 2

Індекс маси тіла та маркери абдомінального ожиріння у хворих на ІХС – носіїв поліморфізму Q223R гена LEPR залежно від наявності ЦД 2-го типу

Показник	ІХС без ЦД (n=83)			ІХС з ЦД 2-го типу (n=64)			Загальна група хворих на ІХС (n=147)		
	QQ (n=24)	QR (n=37)	RR (n=22)	QQ (n=13)	QR (n=25)	RR (n=26)	QQ (n=37)	QR (n=62)	RR (n=48)
ІМТ, кг/м ²	27,30±4,11	28,80±4,68	29,30±4,26	27,60±2,52	26,80±2,89	32,10±4,93*#	27,40±3,59	28,00±4,13	30,80±4,79***
ІМТ ≥ 30 кг/м ²	5 (20,8 %)	14 (37,8 %)	10 (45,5 %)	1 (7,7 %)	3 (12,0 %)	20 (79,6 %)**	6 (16,2 %)	17 (27,4 %)	30 (62,5 %)**#
ОТ ≥ 94 см	6 (25,0 %)	20 (54,1 %)	13 (59,1 %)*	8 (61,5 %)	8 (32,0 %)	21 (80,8 %)#	14 (37,8 %)	28 (45,2 %)	34 (70,8 %)**#
ОТ/ОС ≥ 0,9	8 (33,3 %)	22 (59,5 %)	16 (72,7 %)*	7 (53,8 %)	17 (68,0 %)	24 (92,3 %)*	15 (40,5 %)	39 (62,9 %)*	40 (83,3 %)**#

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm \sigma$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб з генотипом QQ: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб з генотипом QR: # $P < 0,05$. Статистичну значущість різниці за частотою ознак визначено за допомогою точного методу Фішера.

ІХС у носіїв генотипу RR статистично значуще частіше, ніж у носіїв генотипів QQ та QR, реєстрували АГ (ВШ 2,81; 95 % ДІ 1,03–7,18; $P < 0,05$). Однак статистично значущої різниці щодо поширеності АГ у носіїв аналогічних генотипів у групах хворих без ЦД та з ЦД 2-го типу не виявлено. Частота виявлення АГ у носіїв генотипів QQ, QR, RR у групі хворих на ІХС без ЦД становила 54,2; 67,6 та 77,3 %, а в групі хворих на ІХС з ЦД 2-го типу – 61,5; 76,0 та 80,8 % ($P > 0,05$).

У носіїв генотипу RR частіше, ніж у носіїв генотипів QQ та QR, виявляли антропометричні ознаки вісцерального ожиріння (табл. 2): ІМТ ≥ 30 кг/м² реєстрували у 62,5 % осіб проти 16,2 або 27,4 %, ОТ ≥ 94 см – у 70,8 % проти 37,8 та 45,2 %) та ОТ/ОС $\geq 0,9$ – у 83,3 % проти 62,9 та 40,5 %. Аналогічні відмінності щодо частоти виявлення маркерів ожиріння у носіїв поліморфізму Q223R гена LEPR спостерігали в групах хворих на ІХС без ЦД та з ЦД 2-го типу, але в останніх вони були більш виразними. Таким чином, поліморфізм Q223R гена LEPR є вагомим детермінантом вісцерального ожиріння у хворих на ІХС (ВШ 5,37; 95 % ДІ 2,56–11,3).

Аналіз частоти виявлення дисліпідемій у хворих на ІХС залежно від генотипів LEPR Q223R засвідчив, що серед носіїв генотипу RR гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридемію та аберантні рівні ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ виявляли значно частіше, ніж у носіїв генотипу QQ (на 15,8; 160,6; 30,9 та 215,8 %; $P < 0,05$) та носіїв генотипу QR (на 45,5; 132,6; 41,6 та 87,6 %; $P < 0,05$) (рисунк). За наявності ЦД 2-го типу між носіями генотипів RR та QQ найбільш значні відмінності реєстрували за частотою виявлення низьких рів-

нів ХС ЛПВЩ (84,6 проти 23,1 %; $P < 0,01$), в той час як у пацієнтів без ЦД – за частотою гіпертригліцеридемії (45,5 проти 16,7 %; $P < 0,05$).

Дослідження рівня С-РБ у сироватці крові хворих на ІХС також висвітлює певні відмінності між носіями поліморфних алелей Q223R гена LEPR. У загальній групі хворих на ІХС рівень С-РБ у сироватці крові у носіїв генотипу RR виявився вищим ((6,57±1,45) мг/мл; $P < 0,05$), ніж у носіїв генотипів QQ ((5,25±1,32) мг/мл) та QR ((5,40±1,32) мг/мл). У хворих на ІХС без ЦД рівень С-РБ у носіїв генотипу RR перевищував такий у носіїв генотипів QQ та QR відповідно на 21,3 та 13,9 % ($P < 0,05$), а у хворих на ІХС з ЦД 2-го типу – на 23,5 та 28,3 % ($P < 0,05$).

Аналіз показників вуглеводного обміну у хворих на ІХС засвідчив, що наявність генотипу RR асоціюється з формуванням інсулінорезистентності в осіб без ЦД та посиленням її ознак у осіб із ЦД 2-го типу (табл. 3). Зокрема, в групі хворих на ІХС без ЦД у гомозигот RR базальний рівень інсуліну та індекс НОМА були статистично значуще вищими, ніж у гомозигот QQ (відповідно на 59,6 та 62,7 %) та гетерозигот QR (на 16,0 та 17,4 %). У групі хворих на ІХС із ЦД 2-го типу в носіїв генотипу RR також реєстрували вищі рівні інсуліну (відповідно на 18,4 та 25 %) та вищий індекс НОМА (на 21,8 та 27 %), ніж у носіїв генотипів QQ та QR.

Отримані нами дані щодо зв'язку поліморфізму Q223R гена LEPR з кардіометаболічними чинниками у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом (мешканців Подільського регіону) в цілому не суперечать іншим дослідженням щодо європейської популяції. Так, серед пацієнтів з ожирінням у носіїв генотипу RR виявляли

Таблиця 3

Показники вуглеводного обміну у хворих на ІХС – носіїв поліморфізму Q223R гена LEPR залежно від наявності ЦД 2-го типу (M±σ)

Показник	ІХС без ЦД (n=83)			ІХС з ЦД 2-го типу (n=64)			Загальна група хворих на ІХС (n=147)		
	QQ (n=24)	QR (n=37)	RR (n=22)	QQ (n=13)	QR (n=25)	RR (n=26)	QQ (n=37)	QR (n=62)	RR (n=48)
Глюкоза, ммоль/л	4,62±0,44	4,68±0,60	4,70±0,45	6,90±1,45 ^{&}	7,08±2,02 ^{&}	7,06±1,29 ^{&}	5,42±1,43	5,65±1,80	5,98±1,54
Інсулін, мкОД/л	10,90±3,17	15,00±5,14*	17,4±4,01***	24,5±4,68 ^{&}	23,2±5,56 ^{&}	29,0±7,30*** ^{&}	15,7±7,57	18,3±6,66	23,7±8,34***
HbA _{1c} , %	4,74±0,59	4,84±0,69	5,00±0,47	7,29±0,95 ^{&}	7,34±0,91 ^{&}	7,40±0,91 ^{&}	5,71±1,49	5,85±1,46	6,30±1,41
НОМА	2,23±0,69	3,09±1,06*	3,63±0,82***	7,29±0,95 ^{&}	6,99±1,21 ^{&}	8,88±1,98***	4,01±2,57	4,66±2,23	6,47±3,06***

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб з генотипом QQ: * P<0,05; ** P<0,01. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб з генотипом QR: # P<0,05. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб з таким само генотипом без ЦД: & P<0,05.

значно вищий рівень ТГ, більші показники ОТ і ОС, ніж у носіїв генотипів QR та QQ [8]. Серед осіб з нормальною масою тіла в носіїв генотипу RR відзначено вищі рівні ЗХС та нижчі рівні ХС ЛПВЩ порівняно з носіями генотипів QR та QQ [8]. Протилежний зв'язок поліморфізму Gln223Arg гена LEPR з підвищеним рівнем глюкози, інсуліну та ожирінням спостерігали в мексиканській та тайській популяціях: серед підлітків та дорослих із ожирінням у носіїв генотипу Gln/Gln (QQ) реєстрували більшу масу тіла та вищий рівень інсуліну, ніж у носіїв генотипу Arg/Arg (RR) [13, 16]. У румунській популяції не

виявлено зв'язку поліморфізму Q223R гена LEPR з ожирінням, але встановлено зв'язок з гіпертригліцеридемією, підвищеним рівнем глюкози, підвищенням артеріального тиску [11]. За нещодавно опублікованими даними, в українській когорті хворих на дисциркуляторну енцефалопатію в носіїв генотипу RR частіше виявляли гіпертригліцеридемію [5].

Таким чином, у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу, носійство генотипу R223R гена LEPR тісно асоціюється з наявністю вісцерального ожиріння, інсулінорезистентності, проатерогенними та прозапальними розладами.

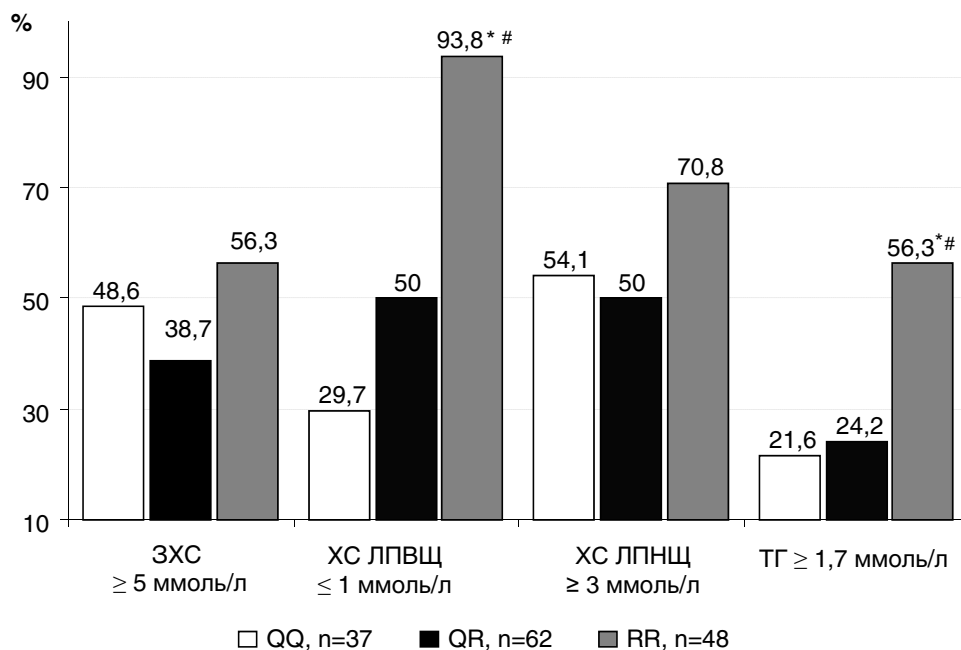


Рисунок. Частота виявлення дисліпідемії у хворих на ІХС – носіїв поліморфізму Q223R гена LEPR. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими: * – в осіб з генотипом QQ (P<0,05); # – в осіб з генотипом QR (P<0,05).

Висновки

1. У чоловіків, хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу, поліморфізм Q223R гена *LEPR* асоціюється з наявністю вісцерального ожиріння, дисліпідемії, інсулінорезистентності. У носіїв генотипу RR частіше, ніж у носіїв генотипів QQ та QR, виявляли антропометричні маркери ожиріння (відношення шансів 5,37; 95 % довірчий інтервал 2,56–11,3), гіпертригліцеридемію (56,3 проти 21,6 %), низькі рівні холестерину ліпопротеїнів високої щільності (93,8 проти 29,7 %), високі базальні рівні інсуліну та високочутливого C-реактивного білка в сироватці крові.

2. У загальній групі хворих на ішемічну хворобу серця в носіїв генотипу RR статистично значуще частіше, ніж у носіїв генотипів QQ та QR, реєстрували артеріальну гіпертензію (відношення шансів 2,81; 95 % довірчий інтервал 1,03–7,18, $P < 0,05$). Статистично значущої різниці за частотою виявлення артеріальної гіпертензії між носіями однакових генотипів *LEPR* Q223R у групах хворих на ішемічну хворобу серця без цукрового діабету та з цукровим діабетом 2-го типу не виявлено.

3. Перспективи подальших досліджень. Вивчення патогенетичних механізмів впливу поліморфізму Q223R гена *LEPR* на формування проатерогенного патерну та структурно-функціональний стан серцево-судинної системи у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу є перспективним напрямком подальших досліджень.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження, статистичне опрацювання даних – А.А.С., М.С., Н.З.; збір матеріалу, написання тексту – А.А.С., М.С.; огляд літератури – А.А.С., Н.З.; редагування тексту – М.С., Н.З.

Література

1. Бабак М.О. Роль поліморфізму генів адипокінів (адипонектину та лептину) у розвитку ожиріння та асоційованих з ожирінням диспластичних змін слизової оболонки стравоходу // Укр. терапев. журн.– 2010.– № 3.– С. 15–22.
2. Вербовой А.Ф., Ворожцова Е.И., Орлова Т.Н. Метаболические показатели у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца // Фарматека.– 2012.– № 9.– С. 60–64.
3. Коваленко В.М., Андрушко І.І., Талаєва Т.В. Зв'язок гіпергомоцистеїнемії з метаболічними факторами ризику у хворих

на ішемічну хворобу серця // Укр. кардіол. журнал.– 2011.– № 6.– С. 66–70.

4. Мітченко О.І., Романов В.Ю., Яновська К.О. та ін. Индекс лептин / адипонектин як новий додатковий сурогатний маркер атеросклеротичного ураження // Укр. кардіол. журнал.– 2012.– № 2.– С. 40–47.
5. Паленка О.Є., Литвиненко Н.В. Зв'язок однонуклеотидного поліморфізму Q223R гена рецептора лептину із ліпідним профілем у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію // Світ медицини та біології.– 2015.– № 3 (51).– С. 71–75.
6. Скибчик В.А., Войтович М.О., Булак О.В. та ін. Зміни ліпідного спектра крові у пацієнтів з нестабільною стенокардією та цукровим діабетом 2-го типу // Вісник проблем біології та медицини.– 2013.– Т. 2 (101), вип. 2.– С. 151–153.
7. Чубенко Е.А. Уровень лептина, структурно-функциональные параметры сердца и сосудов у женщин с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: спец. 14.00.06 «Кардиология» / Е.А. Чубенко.– СПб, 2009.– 16 с.
8. Becer E., Mehmetçik G., Bareke H., Serakıncı N. Association of leptin receptor gene Q223R polymorphism on lipid profiles in comparison study between obese and non-obese subjects // Gene.– 2013.– Vol. 529, N 1.– P. 16–20.
9. Ben Ali S., Kallel A., Sediri Y. et al. LEPR p.Q223R Polymorphism influences plasma leptin levels and body mass index in Tunisian obese patients // Arch. Med. Res.– 2009.– Vol. 40, N 3.– P. 186–190.
10. Catapano A.L., Graham I., De Backer G. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur. Heart J.– 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>.
11. Constantin A., Costache G., Sima A.V. et al. Leptin G-2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms are not associated with obesity in Romanian subjects // Biochem. Biophys. Res. Commun.– 2010.– Vol. 391, N 1.– P. 282–286.
12. Gill T., Chittleborough C., Taylor A. et al. Body mass index, waist hip ratio, and waist circumference: which measure to classify obesity? // Soz. Praventivmed.– 2003.– Vol. 48, N 3.– P. 191–200.
13. Guízar-Mendoza J.M., Amador-Licona N., Flores-Martínez S.E. et al. Association analysis of the Gln223Arg polymorphism in the human leptin receptor gene, and traits related to obesity in Mexican adolescents // J. Hum. Hypertens.– 2005.– Vol. 19, N 5.– P. 341–346.
14. Gupta S., Gudapati R., Gaurav K., Bhise M. Emerging risk factors for cardiovascular diseases: Indian context // Indian. J. Endocrinol. Metab.– 2013.– Vol. 17, N 5.– P. 806–814. doi: 10.4103/2230-8210.117212.
15. Saukko M., Kesäniemi Y.A., Ukkola O. Leptin receptor Lys109Arg and Gln223Arg polymorphisms are associated with early atherosclerosis // Metab. Syndr. Relat. Disord.– 2010.– Vol. 8, N 5.– P. 425–430.
16. Suriyaprom K., Tungtrongchitr R., Thawanasom K. Measurement of the levels of leptin, BDNF associated with polymorphisms LEP G2548A, LEPR Gln223Arg and BDNF Val66Met in Thai with metabolic syndrome // Diabetol. Metab. Syndr.– 2014.– Vol. 6, N 1.– P. 6. doi: 10.1186/1758-5996-6-6.
17. The 10 leading causes of death in the world, 2000 and 2012 [Електронний ресурс] // Global Health Observatory (GHO).– 2013.– URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en>.
18. Upadhyay R.K. Emerging risk biomarkers in cardiovascular diseases and disorders // J. Lipids.– 2015.– Vol. 2015.– Article ID 971–453. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/971453>.
19. Yannakouris N., Yannakoulia M., Melistas L. et al. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability // J. Clin. Endocrinol. Metab.– 2001.– Vol. 86, N 9.– P. 4434–4439.

Надійшла 11.01.2017 р.

Связь полиморфизма Q223R гена LEPR с кардиометаболическими факторами риска у мужчин с постинфарктным кардиосклерозом и сахарным диабетом 2-го типа

А.А. Аль Салим, Н.А. Станиславчук, Н.В. Заичко

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Цель работы – определить связь полиморфизма Q223R гена лептиновых рецепторов (LEPR) с кардиометаболическими факторами риска у мужчин с постинфарктным кардиосклерозом и сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Материал и методы. Обследовано 147 мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), с постинфарктным кардиосклерозом, в возрасте в среднем ($53,70 \pm 6,97$) года. У 64 (43,5 %) больных ИБС сочеталась с СД 2-го типа. Полиморфизм Q223R гена *LEPR* определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Оценивали распространенность традиционных маркеров дислипидемии, воспалительного синдрома, инсулинорезистентность в зависимости от генотипа *LEPR* Q223R.

Результаты. У больных ИБС и СД 2-го типа обнаружена более высокая распространенность полиморфизма Q223R гена *LEPR*, чем у больных ИБС без СД (отношение шансов 1,58, 95 % доверительный интервал 0,99–2,53). Полиморфизм Q223R гена *LEPR* оказался детерминантой висцерального ожирения и модификации проатерогенного паттерна у больных ИБС, особенно при коморбидности с СД 2-го типа. У носителей генотипа RR чаще регистрировали артериальную гипертензию (отношение шансов 2,81; 95 % доверительный интервал 1,03–7,18), маркеры висцерального ожирения (отношение шансов 5,37; 95 % доверительный интервал 2,56–11,3), инсулинорезистентность, дислипидемию (гипертриглицеридемия, низкие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности), высокие уровни высокочувствительного С-реактивного белка, чем у носителей генотипов QQ и QR.

Выводы. Таким образом, у больных ИБС и СД 2-го типа полиморфизм Q223R гена *LEPR* является фактором, который ассоциируется с висцеральным ожирением, инсулинорезистентностью и проатерогенным метаболическим паттерном.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, лептиновые рецепторы, полиморфизм, кардиометаболические факторы риска.

Relationship of LEPR Q223R gene polymorphism to cardiometabolic risk factors in postmyocardial infarction men with type 2 diabetes mellitus

A.A. Al Salim, M.A. Stanislavchuk, N.V. Zaichko

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

The aim – to determine the relationship of leptin receptors *LEPR* Q223R gene polymorphism to cardiometabolic risk factors in postinfarction men with type 2 diabetes mellitus (DM).

Material and methods. The study involved 147 men with stable coronary heart disease after myocardial infarction, mean age 53.70 ± 6.97 years. In 64 (43.5 %) patients coronary heart disease was combined with type 2 DM. *LEPR* Q223R gene polymorphism was determined by PCR mode real-time. We evaluated the prevalence of traditional markers of dyslipidemia, inflammatory syndrome, insulin resistance, depending on *LEPR* Q223R genotype.

Results. In patients with coronary heart disease and type 2 DM the prevalence of *LEPR* Q223R gene polymorphism was higher than in CHD patients without DM (OR 1.58; 95 % CI 0.99–2.53). *LEPR* Q223R gene polymorphism was associated with visceral obesity and proatherogenic pattern, especially in patients with CHD combined with type 2 DM. In the RR genotype carriers we registered more often hypertension (OR 2.81; 95 % CI 1.03–7.18), markers of visceral obesity (OR 5.37; 95 % CI 2.56–11.3), insulin resistance, dyslipidemia (hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol) and high levels of hsCRP than in the QQ and QR genotype carriers.

Conclusions. In patients with CHD and type 2 DM *LEPR* Q223R gene polymorphism was associated with visceral obesity, insulin resistance and metabolic proatherogenic pattern.

Key words: coronary heart disease, diabetes mellitus, leptin receptor, polymorphism, cardiometabolic risk factors.