

На правах рукописи

МОЛДОКЕЕВА ЧОЛПОН БОЛОТБЕКОВНА

**СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ КРИТЕРИЕВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО
СИНДРОМА И АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ В КЫРГЫЗСКОЙ
ЭТНИЧЕСКОЙ ГРУППЕ И ВЗАИМОСВЯЗЬ С677Т ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА
МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ С
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ И КОМПОНЕНТАМИ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

14.01.05. –кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Бишкек - 2011

Работа выполнена на кафедре терапевтических дисциплин № 2 Кыргызско-Российского Славянского университета при Министерстве образования и науки Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Миррахимов Эркин Мирсаидович

Научный консультант: доктор биологических наук, профессор,
академик НАН КР
Алдашев Алмаз Абдулхаевич

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Молдоташев Ишенбай Курманович

доктор медицинских наук, профессор

Мейманалиев Тилекбек Сагынбекович
Ведущая организация: Федеральное Государственное Учреждение
Государственный Научно-исследовательский Центр профилактической
медицины Министерства Здравоохранения и Социального Развития
Российской Федерации (г. Москва).

Защита состоится « » _____ 2011 г. в ___ ч ___ мин на заседании
Диссертационного совета Д.730.001.02 при Кыргызско-Российском
Славянском университете (720021, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул.
Киевская, 44).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызско-Российского
Славянского университета.

Автореферат разослан « ___ » _____ 2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Бримкулов Н.Н.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АО – абдоминальное ожирение

ГИ – гиперинсулинемия

ГЦ – гомоцистеин

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

КБС – коронарная болезнь сердца

ЛПВП-ХС – холестерин липопротеинов высокой плотности

ЛПНП-ХС – холестерин липопротеинов низкой плотности

МС – метаболический синдром

МТГФР-метилентетрагидрофолатредуктаза

нд – недостоверно

НУО-нарушение углеводного обмена

ОБ – окружность бедер

ОН – отягощенная наследственность

ОТ – окружность талии

ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

СА – сонная артерия

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТИМ – толщина комплекса интима-медиа

ТГ – триглицериды

ХС – холестерин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В настоящее время метаболический синдром (МС) рассматривается как предстадия сахарного диабета (СД) 2 типа. Отличие этих двух состояний заключается в отсутствии стабильной гипергликемии при МС, поскольку инсулинорезистентность (ИР) на этой стадии может компенсироваться за счет гиперинсулинемии (ГИ). По теории Reaven, основоположника учения о МС, ИР является основой всех метаболических сердечно-сосудистых нарушений и одной из ведущих причин висцерального или абдоминального ожирения (АО) и МС (Reaven G.M., 1988).

В настоящее время существует несколько классификаций МС (АТР III, IDF, ВОЗ и т.д.) и идет дискуссия о том, какую классификацию использовать при постановке диагноза МС. Из пяти критериев, входящих в современные классификации МС, основные разногласия заключаются в различных подходах оценки АО. Согласно последнему консенсусу (АНА/NHLBI и IDF от 2009 г.) для установления АО рекомендуется использовать показатели ОТ в зависимости от этнической принадлежности. В кыргызской этнической группе подобные исследования не проводились, и не совсем ясно, какие критерии необходимо использовать при постановке диагноза АО.

Известно, что помимо основных факторов риска в развитии сердечно-сосудистой патологии и течения МС и СД 2 типа не последнее место занимает генетическая предрасположенность. Поэтому большое внимание сосредоточено на поиске структурных вариантов генов, участвующих в метаболизме. Одним из них является ген метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР). МТГФР – фермент, обеспечивающий превращение гомоцистеина (ГЦ) в метионин, и при нарушении его функции происходит накопление ГЦ в крови.

Известно, что избыток ГЦ может способствовать окислению холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-ХС), нарушению функции эндотелия, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, активации тромбоцитов и запуску коагуляционного каскада. В связи с этим в последние годы активно изучаются метаболизм ГЦ и влияющие на него факторы (Mayer E. et al., 1996; Booth G., Wang E., 2000).

Изучено несколько типов мутаций МТГФР, однако в клиническом и прогностическом отношении наиболее значимым является С677Т полиморфизм гена МТГФР. Наличие ТТ-генотипа ведет к закономерному повышению уровня ГЦ примерно в 2 раза по сравнению с СТ-носителями (Fodinger M., Wagner O., Horl W. et al., 2001). Было отмечено, что наличие 677Т аллели полиморфизма гена МТГФР ускоряет развитие осложнений у пациентов с СД 2 типа, в связи с чем было сделано предположение о наличии взаимосвязи между данным полиморфизмом и ИР. Однако результаты существующих исследований достаточно противоречивы. В кыргызской

этнической группе изучение данного полиморфизма не проводилось, что послужило основанием для выполнения данного исследования.

Целью настоящей работы является сравнение различных классификаций метаболического синдрома с уточнением пороговых значений окружности талии, изучение ассоциации С677Т полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы с инсулинорезистентностью, метаболическими нарушениями, коронарной болезнью сердца и атеросклерозом сонных артерий в кыргызской этнической группе.

Основные задачи исследования:

1. Сравнить различные классификации метаболического синдрома с наличием инсулинорезистентности в кыргызской этнической группе.
2. Уточнить критерии абдоминального ожирения в кыргызской этнической группе.
3. Изучить частоту встречаемости различных вариантов С677Т полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы у этнических кыргызов.
4. Оценить взаимосвязь С677Т полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы с:
 - инсулинорезистентностью;
 - метаболическим синдромом и его компонентами;
 - выраженностью атеросклероза экстракраниального отдела сонных артерий и наличием коронарной болезни сердца.

Научная новизна:

Принципиальной новизной является то, что впервые была проведена сравнительная оценка различных классификаций метаболического синдрома с наличием инсулинорезистентности. Выявлено, что в кыргызской этнической группе оптимальным соотношением чувствительности и специфичности обладают модифицированные критерии метаболического синдрома АТР III (2005 г.) и критерии АНА/NHLBI и IDF (2009 г.) с использованием специфических значений окружности талии. Также впервые был проведен анализ для уточнения пороговых значений окружности талии для выявления абдоминального ожирения в кыргызской этнической группе. Было показано, что для диагностики абдоминального ожирения у этнических кыргызов целесообразно использовать значения окружности талии ≥ 88 см у женщин, ≥ 94 см у мужчин.

Кроме того, впервые была оценена частота встречаемости С677Т полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы и выявлена ассоциация данного полиморфизма с инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом, наличием ожирения, в том числе абдоминального, снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, гипертриглицеридемией, нарушением углеводного обмена.

Практическая ценность работы:

1. В качестве критериев абдоминального ожирения в кыргызской этнической группе предложено использовать значения окружности талии ≥ 88 см у женщин, ≥ 94 см у мужчин.
2. Для диагностики метаболического синдрома предпочтительнее использовать модифицированные критерии АТР III (2005 г.) или критерии метаболического синдрома АНА/NHLBI и IDF (2009 г.) с использованием специфических значений окружности талии для кыргызской популяции.
3. Определение С677Т полиморфизма гена метилентетрагидрофолат-редуктазы у лиц с высоким риском развития углеводных нарушений, может служить дополнительным диагностическим критерием в усилении профилактических мероприятий с целью предупреждения развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. В кыргызской этнической группе при значениях окружности талии ≥ 88 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин отмечается достоверный рост показателей инсулинорезистентности. Кроме того, при этих значениях отмечается оптимальное соотношение чувствительности и специфичности для обнаружения инсулинорезистентности и двух других критериев метаболического синдрома.
2. При сравнении различных классификаций метаболического синдрома модифицированные критерии АТР III (2005 г.) обладали наиболее оптимальным соотношением чувствительности и специфичности по сравнению с другими критериями. При использовании критериев метаболического синдрома АНА/NHLBI и IDF (2009 г.) с учетом окружности талии для кыргызской популяции ≥ 88 см у женщин, ≥ 94 см у мужчин также отмечалась достаточно высокая чувствительность и специфичность.
3. В кыргызской этнической группе наиболее часто выявляется СС генотип, тогда как ТТ генотип С677Т полиморфизма гена метилентетрагидрофолат-редуктазы встречается редко.
4. Носительство 677Т аллеля гена метилентетрагидрофолатредуктазы ассоциируется с инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом и такими компонентами метаболического синдрома, как нарушение углеводного обмена, ожирение, в том числе абдоминальное, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, гипертриглицеридемия.
5. Ассоциации 677Т аллеля с коронарной болезнью сердца и с атеросклеротическим поражением сонных артерий в данном исследовании выявлено не было.

Внедрение в практику. Результаты диссертационной работы внедрены в практику клинических отделений Национального центра кардиологии и

терапии имени академика М. М. Миррахимова, института молекулярной биологии и медицины.

Апробация работы. Апробация работы состоялась на заседании кафедры терапевтических дисциплин № 2 Кыргызско-Российского Славянского университета и межотделенческой конференции Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на I Евразийском конгрессе кардиологов и III национальном конгрессе кардиологов Казахстана (Астана, Казахстан, 20-21 октября 2009 г.), в рамках конкурса молодых ученых на конференции Кыргызско-Российского Славянского университета (г. Бишкек, 2010 г.; 2011 г.), на 26 th National Cardiology Congress of Turkish Society of Cardiology (г. Стамбул, Турция, 21-24 октября 2010 г.), на XVII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов в Кыргызской Государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева (г. Бишкек, 11-12 мая 2011 г.), в рамках конкурса молодых ученых на 4-м съезде терапевтов Кыргызской Республики (г. Бишкек, 3-4 июня 2011 г.)

Публикации. Опубликовано 10 работ в виде журнальных статей, из них 6 – по теме диссертации, 1 – в виде тезиса доклада.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 119 страницах машинописи. Состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы с изложением результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Работа иллюстрирована 23 таблицами, 7 рисунками. Библиография включает 221 источников литературы, в том числе 203 иностранных наименований.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в три этапа. Первые два этапа проводились совместно с Museum National d'Histore Naturelle, Departement Homme, natures, societes (г. Париж, Франция) в г. Бишкек, и в с. Ат-Баши Нарынской области в рамках NUTGENVOL study. На первом и втором этапах в исследование включались семейные пары кыргызской национальности в третьем поколении, не состоящие друг с другом в кровном родстве, в возрасте старше 35 лет, подписавшие информационное согласие об участии в исследовании.

1 этап проводился в г. Бишкек. В анализ было включено 157 пациентов (средний возраст $50,9 \pm 8,0$ лет) из них 85 женщин и 72 мужчин.

2 этап был проведен в с. Ат-Баши, Ат-Башинского района, Нарынской области. В анализ было включено 166 человек (средний возраст $52,5 \pm 10,6$ лет) из них 98 женщин и 68 мужчин.

3 этап. Для оценки взаимосвязи полиморфизма гена МТГФР с развитием СД 2 типа в анализ были дополнительно включены 61 человек с СД 2 типа (средний возраст $53,5 \pm 7,1$ лет) из них 19 женщин и 42 мужчин,

находившихся на стационарном лечении в Кыргызском Национальном центре кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова. В исследование включались больные с СД 2 типа, в возрасте не старше 65 лет, кыргызской национальности.

Критериями исключения из исследования являлись: беременность, СД, требующий введения инсулина для коррекции гипергликемии, тяжелые хронические заболевания печени, тяжелая сердечная недостаточность (функциональный класс IV), нарушение функций щитовидной железы, хроническая почечная недостаточность (терминальная и клиническая стадии). Клиническая характеристика представлена в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика обследованных пациентов

Факторы риска	Бишкек (n - 157)	Ат-Баши (n - 166)	СД 2 типа (n - 61)
АГ, n (%)	82(52)	56(34)	56 (91,8)
САД, мм рт. ст.	138,7±20,9	131,9±22,1	156,6±30
ДАД, мм рт. ст.	88,2±12,1	82,9±12,2	95,4±14,2
Курение, n (%)	28 (17,8)	20 (12)	14 (22,9)
Ожирение, n (%)	56 (35,6)	41 (24,6)	39 (63,9)
ИМТ, кг/м ²	28,1±4,6	26,8±4,8	30,2±3,9
ОТ, см	93±11,3	90,3±11,5	105,3±11
Сахар, ммоль/л	5,8±1,7	5,9±1,8	9,4±3,2
ОХС, ммоль/л	5,1±1,0	5,1±1,1	5,1±1,0
ЛПВП-ХС, ммоль/л	1,1±0,3	1,1±0,3	0,9±0,3
ЛПНП-ХС, ммоль/л	3,2±0,8	3,2±1,0	2,9±0,9
ТГ, ммоль/л	1,52 (1,36–1,68)	1,58 (1,44–1,72)	3,13(2,63–3,62)
Инсулин, $\mu\text{IU/ml}$	9,24 (8,30–10,2)	8,09 (7,29–8,89)	
индекс НОМА	2,49 (2,18–2,80)	2,19 (1,95–2,44)	
ИР, n (%)	46 (29,2)	42 (25,3)	
СД 2 типа, n (%)	11 (7)	14 (8,4)	61 (100)
КБС, n (%)	15 (9,5)	13 (7,8)	37 (60,6)
ОН по КБС, n (%)	54 (34,3)	19 (11,4)	18 (29,5)

Примечание: ИМТ-индекс массы тела; ОТ – окружность талии.

Среди обследованных лиц г. Бишкек и в с. Ат-Баши достаточно часто отмечалось повышенное артериальное давление (АД). Тем не менее средние показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) были в пределах нормы. Ожирение в г. Бишкек выявлено у 35,6 % пациентов, в с. Ат-Баши у 24,6 %. СД 2 типа был выявлен у 7 % обследуемых в г. Бишкек и в с. Ат-Баши у 8,4 % человек, большинство из которых не получали гипогликемическую терапию и имели высокий уровень сахара крови, за счет

чего средняя концентрация глюкозы в группе также была повышена. Средние показатели липидов крови находились в пределах нормы в обеих группах. Отягощенная наследственность (ОН) по КБС выявлена у 34,3 % обследованных г. Бишкек, в с. Ат-Баши наличие ОН по КБС отмечалось только у 11,4 %. У больных с СД 2 типа, получавших стационарное лечение, почти в 92 % случаев обнаруживалось повышение АД, в 63,9 % – ожирение с увеличением ИМТ и ОТ, дислипидемия со снижением холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-ХС) и повышением триглицеридов (ТГ), и высокие уровни сахара крови. КБС в этой группе выявлена у 60,6 % больных.

Протокол исследования включал:

1. Клиническое обследование для уточнения диагноза, включающее сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр с измерением САД, ДАД и антропометрических показателей (вес, рост, окружность талии (ОТ), и окружность бедер (ОБ), с определением ИМТ формуле $ИМТ = \text{вес (кг)}/\text{рост}^2$ (м). ОТ измерялась в положении стоя, в расслабленном состоянии, на выдохе. Точкой измерения являлась середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним краем реберных дуг (не обязательно на уровне пупка), мерная лента держалась горизонтально полу. Диагноз МС выставлялся согласно модифицированным критериям АТР III (2005 г.), по критериям IDF (2005 г.), по проекту рекомендаций экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению МС (ВНОК, 2009 г.) и по критериям клинической диагностики МС АНА/NHLBI и IDF (2009 г.) (табл. 2; 3).

Таблица 2

**Критерии клинической диагностики метаболического синдрома
(АНА/NHLBI и IDF, 2009 г.)**

Критерии	Пограничные значения
Окружность талии	Значения характерные для азиатских стран (≥ 90 см у мужчин, ≥ 80 см у женщин)
Триглицериды	≥ 150 мг/дл (1.7 ммоль/л) или терапия по поводу гипертриглицеридемии
Снижение ЛПВП-ХС	< 40 мг/дл (1.0 ммоль/л) у мужчин < 50 мг/дл (1.3 ммоль/л) у женщин или лекарственная терапия по поводу снижения ЛПВП
Артериальная гипертензия	≥ 130 мм рт.ст. для САД и/или ≥ 85 мм рт.ст. для ДАД или терапия по поводу АГ
Повышение глюкозы натощак	≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или лекарственная терапия по поводу гипергликемии

Различные классификации метаболического синдрома

Факторы риска	АТР III (2005 г.)	IDF	Критерии ВНОК
Абдоминальное ожирение	Не обязательный критерий: ОТ у мужчин ≥ 102 см, у женщин ≥ 88 см;	Обязательный критерий: европейцы : ОТ ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин азиаты: ОТ ≥ 90 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин	Обязательный критерий: ОТ > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин
Уровень ЛПВП-ХС	у мужчин < 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) у женщин < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) или терапия препаратами, повышающими уровень ЛПВП-ХС		$< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин
Уровень ТГ	≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или терапия препаратами, снижающими уровень ТГ		
Уровень АД	$\geq 130/85$ мм рт.ст. или прием гипотензивных препаратов		
Глюкоза плазмы натощак	≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или прием гипогликемических препаратов.		$\geq 6,1$ ммоль/л, или $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л через 2 часа после нагрузки глюкозой.
ЛПНП-ХС		–	$> 3,0$ ммоль/л
Для установления диагноза необходимо наличие:			
	Трех любых критериев	АО + 2 любых критерия	АО + 2 любых критерия

Диагноз КБС устанавливался при наличии положительного опросника Роузе, изменениях ишемического характера на ЭКГ или обнаружении рубцовых изменений, а также при наличии документированных данных острого инфаркта миокарда в анамнезе. Нагрузочные пробы проводились у пациентов г. Бишкек и у больных с СД 2 типа, в группе с. Ат-Баши нагрузочные пробы проведены не были в связи с техническими ограничениями.

2. Определение биохимических показателей (сахара плазмы крови натощак, липидного спектра (общий холестерин, ЛПВП-ХС, ЛПНП-ХС, ТГ), инсулина сыворотки крови) проводилось в лаборатории Hospital Saint-Vincent-De-Paulult, Франция по стандартной методике. Содержание ЛПНП-ХС вычислялось по формуле Фридвальда (ЛПНП-ХС = ОХС - ЛПВП-ХС - ТГ/2,2 (ммоль/л)). Индекс ИР НОМА высчитывался по формуле: НОМА = (инсулин сыв. крови ($\mu\text{IU/ml}$) x сахар плазмы (ммоль/л))/22,5. ИР считалось состояние при значении индекса НОМА 2,77 и выше.

3. Для генетического анализа ДНК выделялась из клеток периферической крови с помощью набора для экстракции ДНК Nucleon ВАСС3 (“Amersham Pharmacia Biotech”, Швеция). Определение полиморфизма С677Т гена метилтетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на термоциклере “Hybaid” (UK) с праймерами 5-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA -3' и 5-AGGACGGTGCGGTGAGAGTG-3' с последующей рестрикцией полученных ПЦР продуктов ферментом Hinf I (Promega, США). После рестрикции С аллель (198 п.н.) и Т аллель (175+23 п.н.) разделяли в 3% агарозном геле. Сканирование геля и анализ полученных результатов осуществляли на имидж-денситометре Fluor-S MultiImager (“Bio-Rad”, США).

4. С целью верификации клинического диагноза пациентам проводились следующие инструментальные исследования: ЭКГ в 12 стандартных отведениях на трехканальном электрокардиографе “Marquette Hellige”, Германия. ЭХОКГ проводилось по общепринятой методике на портативном эхокардиографе “MicroMaxx P17/5-1” фирмы «Sonosite», США.

5. Дуплексное сканирование экстракраниального отдела сонных артерий (СА) проводилось на эхокардиографе «Philips-SD 800», США, с помощью линейного датчика 7,5 МГц. При сканировании визуализировались бифуркация брахиоцефального ствола, дистальный средний и проксимальный отделы общей сонной артерии (ОСА), бифуркация ОСА и проксимальная треть внутренней и наружной СА справа и слева, диаметр ОСА. Толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) и скоростные показатели кровотока измерялись в средней трети, в местах, свободных от атеросклеротических бляшек. Атеросклеротической бляшкой считалось локальное увеличение ТИМ более 0,13 см. При обнаружении бляшки оценивался стеноз (критерии рандомизированного исследования European Carotid Surgery Trialists (ECST) 1991) и площадь атеросклеротического поражения (планиметрическим методом).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы приложения Microsoft–Statistica 7.0 и пакета стандартных программ Graph Pad PRIZM 5. Сравнение непрерывных переменных с нормальным распределением проводилось с помощью непарного Student's t-test для двух групп и ANOVA для трех и более групп. Для переменных с непараметрическим распределением при сравнении двух групп

использовался Mann-Whitney U test, для сопоставления трех и более групп Meadian Test и Kruskal-Wallis ANOVA. Апостериорное сравнение групп проводилось соответствующими методами с использованием поправки Bonferonni. Сравнение ранжированных переменных проводилось с помощью χ^2 теста. Чувствительность, специфичность, отношение шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ) высчитывались автоматически с помощью таблиц 2x2 в программе Graph Pad PRIZM 5. Для выявления пограничных значений окружности талии проводился ROC (Receiver-Operator Characteristic) анализ с построением ROC кривых. Равновесие Харди-Вайнберга высчитывалось по формуле $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ (p – частота доминантного аллеля, q – частота рецессивного аллеля, p^2 – частота гомозиготного доминантного генотипа, $2pq$ – частота гетерозиготного генотипа, q^2 – частота гомозиготного рецессивного генотипа). Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение для переменных с нормальным распределением и как среднее (95 % ДИ (для среднего) для переменных с непараметрическим распределением. При описании чувствительности и специфичности в скобках указан 95 % ДИ для соответствующих показателей. Критерием статистической достоверности считалось значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1.0. Сравнение различных классификаций метаболического синдрома с наличием инсулинорезистентности у этнических кыргызов

У всех пациентов был выставлен диагноз МС, согласно различным классификациям: АТР III (2005 г.), IDF для европейской и азиатской популяции (2005 г.), критериям ВНОК (2009 г.), критериям МС АНА/NHLBI и IDF (2009 г.). Далее был проведен анализ чувствительности и специфичности между наличием ИР и МС, выставленным с использованием различных классификаций (табл. 4).

При анализе оказалось, что чувствительность обнаружения ИР была достаточно высокой и не различалась при использовании различных классификаций. Показатель специфичности был достаточно высоким при использовании классификации МС по АТР III 0,77(0,72–0,83) и самым низким при использовании критериев ВНОК 0,66 (0,59–0,72). Разница в показателях специфичности была близка к достоверной между критериями АТР III и IDF для азиатской популяции и МС АНА/NHLBI и IDF (2009 г.), и достигала уровня статистической значимости при сравнении критериев МС АТР III и ВНОК.

Таблица 4

Чувствительность и специфичность между инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом, выставленным по различным классификациям

		ИР		Чувствительность (95 % ДИ)	Специфичность (95 % ДИ)
		нет, n=235, n (%)	есть, n=88, n (%)		
АТР III	нет МС	183 (77,87)	18 (20,45)	0,79 (0,69–0,87)	0,77* (0,72–0,83)
	есть МС	52 (22,13)	70 (79,55)		
IDF для европейской популяции	нет МС	166 (70,64)	17 (19,32)	0,80 (0,70–0,88)	0,70 (0,64–0,76)
	есть МС	69 (29,36)	71 (80,68)		
IDF для азиатской популяции	нет МС	159 (67,66)	12 (13,7)	0,86 (0,77–0,92)	0,67 (0,61–0,73)
	есть МС	76 (32,34)	76 (86,4)		
МС АНА / NHLBI и IDF 2009	нет МС	159 (67,7)	13 (14,8)	0,85 (0,76–0,91)	0,67 (0,61–0,73)
	есть МС	76 (32,34)	75 (85,2)		
Критерии ВНОК	нет МС	156 (66,4)	12 (13,6)	0,86 (0,77–0,92)	0,66 (0,59–0,72)
	есть МС	79 (33,6)	76 (86,4)		

*P < 0,05 по сравнению с критериями ВНОК.

Таким образом, исходя из полученных данных, оптимальной классификацией для диагностики МС в кыргызской этнической группе является модифицированная классификация АТР III (2005 г.).

2.0. Оценка показателей окружности талии для диагностики абдоминального ожирения в кыргызской этнической группе

Основные отличия различных классификаций МС преимущественно заключаются в неодинаковых подходах оценки АО. В кыргызской этнической группе пограничные значения ОТ, после которых развивается ИР и другие метаболические нарушения, неизвестны. Для уточнения этих показателей ОТ, весь массив данных (раздельно для мужчин и женщин) был разбит на подгруппы с шагом в 4–7 см, с учетом общепринятых пограничных значений ОТ для диагностики АО по критериям АТР III (≥ 102 см у мужчин, ≥ 88 см у женщин), IDF (≥ 94 см у мужчин, ≥ 80 см у женщин), IDF для азиатской популяции (≥ 90 см у мужчин, ≥ 80 см у женщин).

Таким образом, у женщин были получены подгруппы с ОТ < 80 см, 80–87 см; ≥ 88 см; а у мужчин < 90 см, 90–93 см, 94–101 см, ≥ 102 см. Далее в каждой подгруппе был проведен анализ наличия ИР, концентрации инсулина в крови, индекса НОМА и ОШ развития ИР.

Количество пациентов с ИР, как и ожидалось, возросло при увеличении ОТ, как у женщин, так и у мужчин. У женщин при ОТ ≥ 88 см

процент встречаемости ИР был более чем в 2,5 раза выше, по сравнению с ОТ 80–87 см (табл. 4).

Таблица 4

Показатели инсулинорезистентности в зависимости от окружности талии у женщин

подгруппы	ОТ, см	ИР n (%)	Концентрация инсулина [§]	НОМА [§]	ОШ (95% ДИ)
1	< 80 (n-41)	1(2,4)	5,03 (4,02-6,06)	1,18 (0,93-1,43)	1
2	80-87 (n-40)	6(15)	8,13* (6,23-10,04)	2,0* (1,47-2,53)	7,05 (0,80-61,6) P ₁₋₂ =0,057
3	≥ 88 (n-102)	40(39) ^{*#}	10,79 ^{*#} (9,74-11,84)	2,92 ^{*#} (2,60-3,24)	26 (3,4-195) P ₁₋₃ <0,0001 P ₂₋₃ <0,0055
P		P<0,0001	P<0,0001	P<0,0001	

[§]-Данные представлены как среднее (95% ДИ), для среднего); *P < 0,0001 по сравнению с 1-й подгруппой; #P < 0,0001 по сравнению со 2-й подгруппой.

Таблица 5

Показатели инсулинорезистентности в зависимости от окружности талии у мужчин

подгруппы	ОТ, см	ИР n (%)	Концентрация инсулина [§]	НОМА [§]	ОШ (95% ДИ)
1	< 90 (n-44)	2(4,2)	4,91 (3,93-5,89)	1,18 (0,94-1,42)	1
2	90-93 (n-21)	5(23)	6,27 (5,17-7,37)	1,93 (1,40-2,46)	6,56 (1,15-37,3) P ₁₋₂ <0,01
3	94-101 (n-35)	10(28)*	9,15* (6,90-11,39)	2,57* (1,72-3,42)	8,4 (1,7-41,5) P ₁₋₃ <0,003
4	≥ 102 (n-40)	24(60) ^{#£&}	12,34 ^{#£&} (10,54-14,14)	3,66 ^{#£&} (3,06-4,25)	31,5 (6,66-149) P ₁₋₄ <0,001
P		P<0,0001	P<0,0001	P<0,0001	

Примечание: [§]-Данные представлены как среднее (95 % ДИ), для среднего); *P < 0,0001 по сравнению с 1 подгруппой; #P < 0,0001 по сравнению с 1 подгруппой; £P < 0,0001 по сравнению со 2 подгруппой; &P < 0,0001 по сравнению с 3 подгруппой.

У мужчин количество пациентов с ИР при ОТ < 90 см составило 23 % и несколько увеличивалось при ОТ 94–101 см (28 %), достигая максимума (60

%) при ОТ ≥ 102 см (табл. 5). Однако достоверная разница наблюдалась при ОТ 94–101 см. При анализе индекса НОМА и инсулина крови отмечен постепенный достоверный рост этих показателей при увеличении ОТ у женщин (начиная с ОТ 80–87 см), и у мужчин (начиная с ОТ 94–101 см). "Скачков" концентрации инсулина и индекса НОМА не отмечалось ни в женской, ни в мужской подгруппе. У женщин ОШ ИР также возрастало при увеличении ОТ, и выявлена достоверная разница в ОШ между первой и третьей подгруппами, а между первой и второй различия были близки к достоверным. ОШ обнаружения ИР у мужчин повышалось при увеличении ОТ, и по сравнению с ОТ < 90 см разница достигала уровня статистической значимости во всех остальных подгруппах. При ОТ 94–101 см ОШ несколько увеличивалось, однако разница между второй и третьей подгруппами была недостоверной (табл. 4; 5).

Поскольку нами не было обнаружено "скачка" концентрации инсулина, индекса НОМА и ОШ, для выявления пограничных значений ОТ, после которых увеличивается риск развития ИР в кыргызской этнической группе, нами была построена ROC-кривая (отдельно для женщин и мужчин).

Было выявлено, что у женщин в пограничной точке 80 см отмечалась высокая чувствительность (98 %), однако специфичность была достаточно низкой (32 %). При ОТ 88 см наблюдалось достоверное увеличение показателей специфичности (58 %), при умеренном статистически не значимом снижении чувствительности (85 %) (рис. 1).

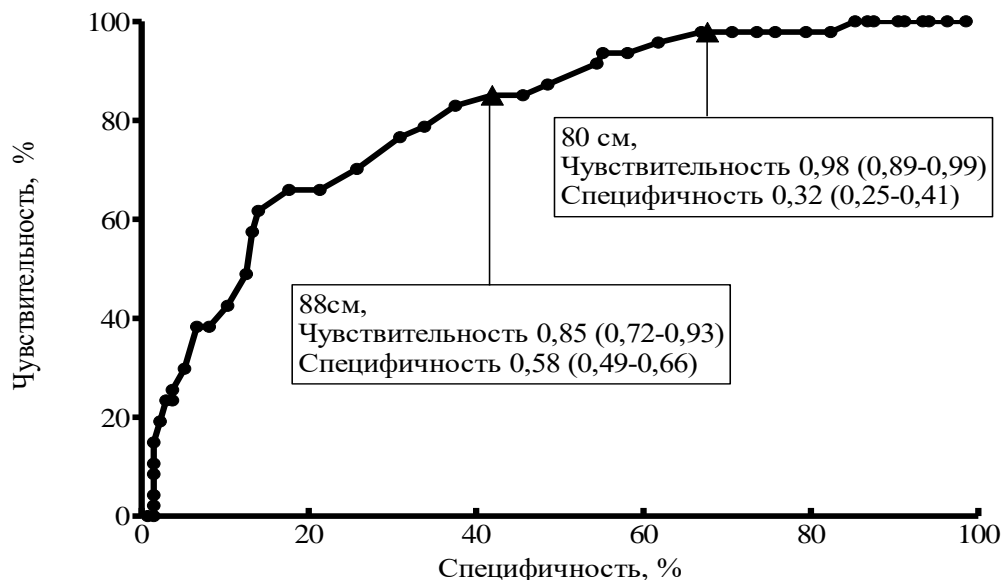


Рис. 1. Чувствительность и специфичность наличия инсулинорезистентности при увеличении окружности талии у женщин (ROC-кривая)

Примечание: площадь – 0,79; 95 % ДИ (0,71–0,87); $P < 0,0001$.

При аналогичном анализе у мужчин в пограничной точке 90 см была высокая чувствительность (95 %) и достаточно низкая специфичность (49 %). В точке 94 см отмечалось уравнивание показателей чувствительности (80

%) и специфичности (61 %), а в точке 102 см при увеличении специфичности до 90% резко снижалась чувствительность (46 %) (рис. 2).

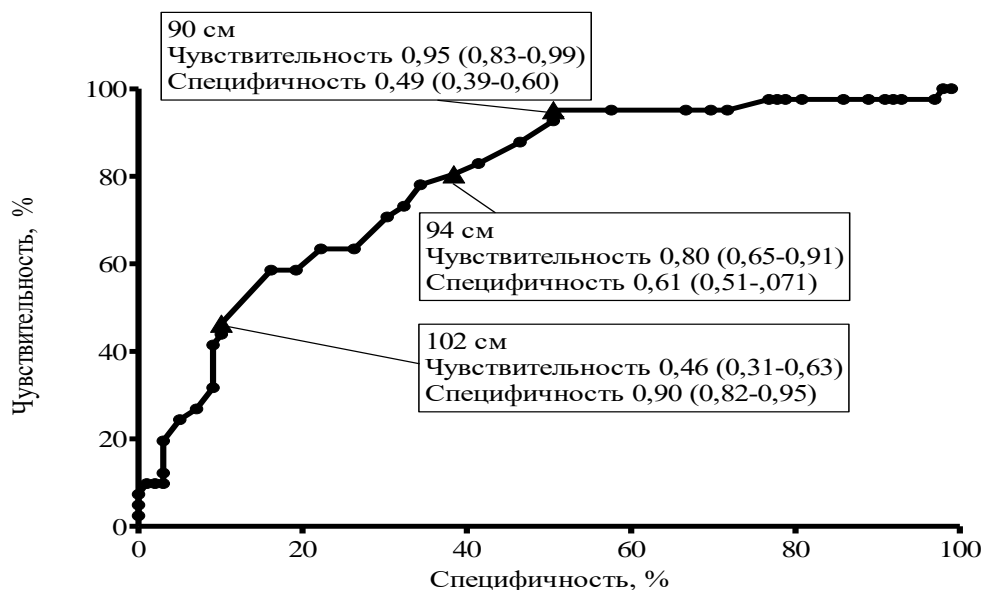


Рис. 2. Чувствительность и специфичность наличия инсулинорезистентности при увеличении окружности талии у мужчин (ROC-кривая)

Примечание: площадь – 0,81; 95 % ДИ (0,74–0,88); $P < 0,0001$.

Однако современные рекомендации не включают определение ИР в качестве основного критерия МС. Для установления диагноза необходимо наличие трех из пяти критериев. Поэтому нами был проведен ROC анализ для выявления пограничных значений ОТ, при которых увеличивается риск обнаружения любых двух других критериев МС (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст., сахар крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ЛПВП-ХС у мужчин $< 1,03$ ммоль/л, у женщин $< 1,29$ ммоль/л, ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л).

Результаты данного анализа были примерно такими же, как и при проведении ROC-анализа для ИР. Так у женщин при ОТ 80 см, чувствительность была практически 100 %, однако специфичность составила всего 45 %. При ОТ 88 см отмечалось умеренное снижение чувствительности до 82 %, однако специфичность возросла в 1,5 раза (до 72 %) (рис. 3) .

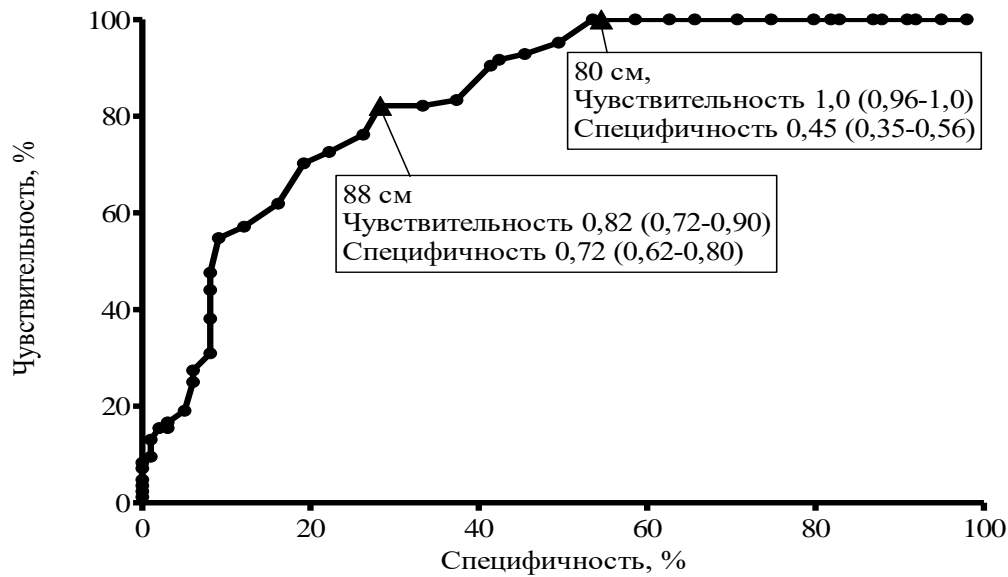


Рис. 3. Чувствительность и специфичность, обнаружение двух критериев метаболического синдрома при увеличении окружности талии у женщин (ROC-кривая)

Примечание: площадь – 0,84, 95 % ДИ (0,78–0,90), $P < 0,0001$.

У мужчин при ОТ 90 см наблюдалась достаточно высокая специфичность (63 %), которая увеличивалась при ОТ 94 см до 73 % и при ОТ 102 см до 89 %. Чувствительность при ОТ 94 см умеренно снижалась до 74 %, а при ОТ 102 см резко падала до 30 % (рис. 4).

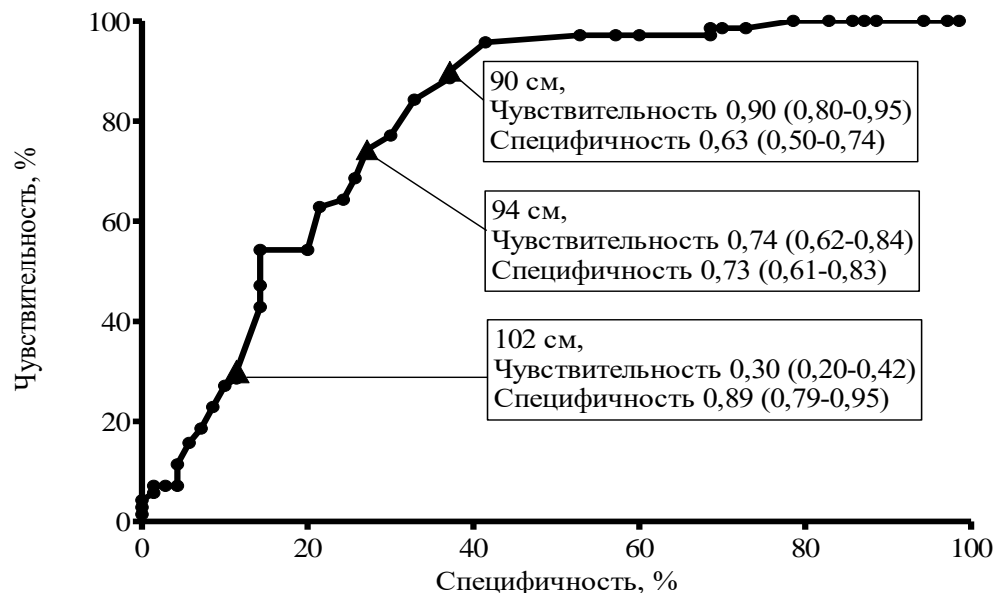


Рис. 4. Чувствительность и специфичность, обнаружение двух критериев МС при увеличении окружности талии у мужчин (ROC-кривая)

Примечание: площадь – 0,80, 95 % ДИ (0,73–0,88), $P < 0,0001$.

Учитывая, что в ходе нашего исследования были получены новые данные для ОТ, мы провели анализ, согласно классификации МС АНА/NHLBI и IDF (2009 г.) с использованием ОТ у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 88 см. Чувствительность составила 0,78 (0,68–0,86), специфичность 0,72 (0,66–0,77).

Таким образом, исходя из полученных данных, для диагностики АО целесообразно использовать пограничные значения ОТ ≥ 88 см у женщин, у мужчин ≥ 94 см.

3.0. Частота генотипов и аллелей С677Т полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы в кыргызской этнической группе

С677Т полиморфизм гена МТГФР был определен у 264 человек (женщин-120 (45%), мужчин-144 (54%). В обследованной группе СС генотип был выявлен – у 149 человек, СТ генотип – у 97 обследуемых, ТТ генотип – у 18 лиц (табл. 6). Таким образом ТТ генотип встречался только у 7%, а Т аллель у 25% обследованных. Для выявления взаимосвязи изучаемого полиморфизма с СД 2 типа в анализ дополнительно был включен 61 пациент с данным заболеванием. Поэтому для оценки распространенности С677Т полиморфизма гена МТГФР был проведен повторный анализ с исключением больных с СД 2 типа из общей группы. При повторном анализе процент соотношения пациентов с СС, СТ и ТТ генотипом существенно не изменился. Частота генотипов и аллелей соответствовала закону Харди–Вайнберга.

Таблица 6

Частота встречаемости генотипов и аллелей С677Т полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы в обследованной группе

Генотип	Все лица, n–264	Пациенты без СД 2 типа, n–190	Пациенты с СД 2 типа, n–74
СС; n (%)	149 (56)	112 (59)	37 (50)
СТ; n (%)	97 (37)	66 (35)	31 (42)
ТТ; n (%)	18 (7)	12 (6)	6 (8)
С аллель; n (%)	395 (75)	290 (76)	105 (71)
Т аллель; n (%)	133 (25)	90 (24)	43 (29)

Таким образом, в обследованной нами группе наиболее часто выявлялся СС генотип. Гомозиготный ТТ генотип встречался относительно редко.

4.0. Взаимосвязь С677Т полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы с инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом и различными компонентами метаболического синдрома

Для изучения взаимосвязи С677Т полиморфизма гена МТГФР с ИР все пациенты были разделены на две группы: 132 человека с ИР или наличием

СД 2 типа. 132 человека без ИР, без СД 2 типа, без МС составили группу контроля. Клиническая характеристика представлена в табл. 7.

Таблица 7

Сравнительная характеристика обследованных лиц

Показатели	ИР (n=132)	контроль (n=132)	p
Возраст, лет	52,3±8,1	52,8±8,6	нд
АГ, n (%)	94 (71,2)	42 (31,8)	<0,00001
САД, мм рт. ст.	146,8±27,5	132,9±19,3	<0,00001
ДАД, мм рт. ст.	91,1±14,4	83,9±11,5	<0,00001
СД 2 типа, n (%)	74(56,1)	0	<0,00001
Сахар, ммоль/л	8,1±3,2	5,3±0,4	<0,00001
Ожирение, n (%)	75 (56,8)	17 (12,9)	<0,00001
ИМТ, кг/м ²	30,1±4,3	25,8±3,4	<0,00001
ОТ, см	101,1±10,8	87,5±9,6	<0,00001
Курение, n (%)	23 (17,4)	23 (17,4)	нд
ОН по ССЗ, n (%)	38 (28,8)	31 (24,6)	нд
ОХС, ммоль/л	5,1±0,95	5,2±1,17	нд
ЛПВП-ХС, ммоль/л	0,95±0,29	1,26±0,34	<0,00001
ЛПНП-ХС, ммоль/л	3,27 ± 0,25	3,29± 0,84	нд
ТГ, ммоль/л	2,68 (2,47-2,88)	1,06 (1,02-1,10)	<0,00001
КБС, n (%)	36 (28,4)	10 (7,6)	0,00001

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; нд – недостоверно.

Как и ожидалось, в группе пациентов с ИР чаще выявлялась АГ и ожирение. Соответственно, уровни САД и ДАД, значения ИМТ и ОТ были в этой группе достоверно выше. Случаи курения и ОН по ССЗ у лиц с ИР и в контрольной группе встречались с одинаковой частотой. Из липидных показателей в группе с ИР по сравнению с группой контроля отмечалось статистически значимое повышение уровня ТГ и снижение концентрации ЛПВП-ХС.

При проведении генетического исследования было выявлено, что носительство СТ и ТТ генотипов и Т аллели в группе с ИР встречалось достоверно чаще, чем в группе контроля ($\chi^2_{\text{генотип}} = 7,22$, $p = 0,027$; $\chi^2_{\text{аллель}} = 7,33$, $p = 0,0068$, ОШ – 1,68 95 % ДИ (1,13–2,5) (табл. 8).

С целью выявления различий между генотипами все пациенты были разделены на 3 группы соответственно: с наличием СС, СТ и ТТ генотипа (табл. 9). Было отмечено, что частота встречаемости ИР и МС нарастала в группах от СС к ТТ генотипу, и разница между СС и ТТ генотипами была статистически достоверной. В группе с ТТ генотипом по сравнению с носителями СС генотипа также достоверно чаще встречалось ожирение, в

том числе превалировал абдоминальный тип с более высокими показателями ОТ.

Таблица 8

Ассоциация С677Т полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы с инсулинорезистентностью

Пациенты без ИР					
генотип	n	частота	аллель	n	частота
СС	84	0,63	С	211	0,79
СТ	43	0,33	Т	53	0,21
ТТ	5	0,04	всего	264	1,00
Всего	132	1,00			
Пациенты с ИР					
СС	65	0,49	С	184	0,70
СТ	54	0,41	Т	80	0,30
ТТ	13	0,10	всего	264	1,00
Всего	132	1,00			
χ^2 генотип = 7,22, $p=0,027$; χ^2 аллель = 7,33, $p=0,0068$ ОШ –1,68, 95 % ДИ (1,13–2,5)					

Примечание: ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов.

Таблица 9

Факторы риска у пациентов с различными генотипами

Показатель	Генотипы			P-ANOVA
	СС (n-149)	СТ (n-97)	ТТ (n-18)	
Возраст, лет	52,6±7,8	53±8,9	52±6,8	нд
АГ, %	50,7	60,8	52,6	нд
САД, мм рт. ст.	140±26	139±21	144±30	нд
ДАД, мм рт. ст.	88±14	87±13	89±15	нд
СД 2 типа, %	24,7	32,0	31,6	нд
ИР, %	29,8	40,3	63,6*	0,03
Ожирение, %	28,7	41,2 [#]	57,9*	0,008
ИМТ, кг/м ²	27,3±4,3	28,5±4,4 [#]	30,1±5,0*	0,03
ОТ, см	92,8±11,8	96,4±12,9 [#]	100,6±12,1*	0,01
ОТ/ОБ	0,91±0,09	0,93±0,1	0,96±0,05	нд
Курение, %	16,0	19,6	15,8	нд
ОН по ССЗ, %	24,7	29,9	26,3	нд
МС, %	44,9	60,8 [#]	66,7	0,02

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ОН – отягощенная наследственность; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

[#] $p_{СС-СТ} < 0,05$; * $p_{СС-ТТ} < 0,05$; (LSD test).

Таблица 10

Липидный спектр и показатели углеводного обмена у пациентов с различными генотипами

Показатель	Генотипы			P [#]
	СС (n-149)	СТ (n-97)	ТТ (n-18)	
ОХС, ммоль/л	5,2±1,03	5,08±1,15	5,3±1,02	нд
ЛПНП-ХС, ммоль/л	3,31±0,87	3,19±0,93	3,4±0,91	нд
ЛПВП-ХС, ммоль/л	1,14±0,35	1,08±0,37	0,91±0,2 [*]	0,02
ТГ, ммоль/л [§]	0,35(0,28-0,43)	0,41(0,31-0,51)	0,66(0,42-0,90) [*]	0,01
Сахар, ммоль/л	6,47±2,6	6,99±2,84	6,49±1,77	нд
Инсулин, $\mu\text{IU/ml}$ [§]	9,42 (8,0-10,8)	10,7 (8,22-13,15)	12,3 (8,55-16,09)	нд
НОМА [§]	2,5 (2,1-2,9)	2,95 (2,28-3,61)	3,28 (2,09-4,46)	нд

Примечание: * $p_{\text{СС-ТТ}} < 0,01$; [§] – Данные представлены как среднее (95 % ДИ для среднего); [#] ANOVA для переменных с нормальным распределением; анализ Kruskal-Wallis ANOVA и Median Test для переменных с непараметрическим распределением.

При анализе липидного спектра было отмечено, что у носителей мутантного ТТ генотипа отмечались самые низкие показатели ЛПВП-ХС и наиболее высокие значения уровня ТГ. Статистическая разница между СС и ТТ генотипами была достоверной. Следует отметить, что среднее значение индекса НОМА у носителей СТ и ТТ генотипов превышало 2,77, в то время как в группе СС генотипа этот показатель был в пределах нормы, хотя статистически значимых различий не отмечалось (табл. 10).

Учитывая, обнаружение взаимосвязи между С677Т полиморфизмом гена МТГФР с ИР был проведен аналогичный анализ с наличием МС, согласно классификации АНА/NHLBI и IDF (2009) с использованием ОТ у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 88 см. При анализе также выявлена ассоциация между изучаемым полиморфизмом и наличием МС (χ^2 генотип = 7,53, $p=0,02$; χ^2 аллель = 7,32, $p=0,006$; ОШ – 1,74, 95 % ДИ (1,16–2,60). В последующем был проведен анализ взаимосвязи изучаемого полиморфизма с отдельными компонентами МС. АО (ОТ у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 88 см) отмечалось у 157 человек. При анализе носительство ТТ генотипа и Т аллеля ассоциировалось с наличием АО (χ^2 генотип = 6,78, $p=0,03$; χ^2 аллель = 6,94, $p=0,008$; ОШ – 1,74, 95 % ДИ (1,15–2,65). Нарушение углеводного обмена (НУО) (уровень сахара крови натощак более 5,6 ммоль/л) в нашем исследовании было диагностировано у 126 человек. При проведении χ^2 анализа выявлена умеренно выраженная ассоциация изучаемого полиморфизма с НУО (χ^2 генотип = 6,49, $p=0,03$; χ^2 аллель = 6,31, $p=0,01$; ОШ – 1,65, 95 % ДИ (1,11-2,46). При сравнении липидных показателей

отмечалась положительная, умеренно выраженная ассоциация между носительством мутантной аллели с гипертриглицеридемией (χ^2 генотип = 6,64, $p=0,03$; χ^2 аллель = 5,36, $p=0,02$; ОШ – 1,60, 95 % ДИ (1,07–2,39) и сниженным уровнем ЛПВП-ХС (χ^2 генотип = 5,91, $p=0,05$; χ^2 аллель = 5,64, $p=0,01$; ОШ – 1,66, 95% ДИ (1,09–2,53). Повышение АД $\geq 130/85$ мм рт ст было выявлено у 163 обследованных лиц. В ходе анализа взаимосвязи полиморфизма С677Т гена МТГФР с повышенным АД выявлено не было (χ^2 генотип = 0,48, $p=0,78$; χ^2 аллель = 0,007, $p=0,92$; ОШ – 0,98, 95 % ДИ (0,65–1,47).

В нашем исследовании обнаружена взаимосвязь между С677Т полиморфизмом гена МТГФР и ИР, МС, такими компонентами МС, как НУО, АО, гипертриглицеридемия, сниженный уровень ЛПВП-ХС сыворотки крови.

5.0. Взаимосвязь С677Т полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы с наличием коронарной болезни сердца и выраженностью атеросклероза сонных артерий

Учитывая полученные данные о взаимосвязи изучаемого полиморфизма с метаболическими факторами риска, нами был проведен анализ для выявления его ассоциации с КБС и атеросклерозом СА. В обследованной группе КБС была выявлена у 54 пациентов, из них: стенокардия напряжения ФК II – у 13, ФК III – у 21, НС – у 14, острого инфаркта миокарда – у 3, постинфарктный кардиосклероз – у 8 и атеросклеротический кардиосклероз – у 15 пациентов. Взаимосвязи между носительством 677Т аллели и КБС выявлено не было (χ^2 генотип = 0,81, $p=0,66$; χ^2 аллель = 0,03, $p=0,84$; ОШ – 1,05, 95 % ДИ (0,64–1,70). Распределение клинических форм КБС в зависимости от генотипа также существенно не различалось.

Дуплексное сканирование СА было проведено у 159 пациентов (в г. Бишкек и у пациентов с СД 2 типа). Атеросклеротическое поражение СА было обнаружено у 71 человека, из них у 23 выявлено множественное поражение. Взаимосвязи между С677Т полиморфизмом гена МТГФР и атеросклеротическим поражением СА не выявлено (χ^2 генотип = 1,33, $p=0,51$; χ^2 аллель = 0,10, $p=0,74$; ОШ – 1,08, 95 % ДИ (0,66–1,77).

Другие показатели дуплексного сканирования СА, такие как максимальный стеноз, наличие и общее количество бляшек, средние показатели диаметра и площади общей сонной артерии, средние значения ТИМ, скорость кровотока также были сопоставимы между различными генотипами.

Таким образом, наличия взаимосвязи между носительством 677Т аллели КБС и атеросклерозом сонных артерий выявлено не был

ВЫВОДЫ

1. В кыргызской этнической группе при значениях окружности талии ≥ 88 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин отмечается достоверный рост показателей инсулинорезистентности. Кроме того, при этих значениях отмечается оптимальное соотношение чувствительности и специфичности для обнаружения инсулинорезистентности и двух других критериев метаболического синдрома.

2. В кыргызской этнической группе диагноз метаболический синдром, выставленный по модифицированным критериям АТР III (2005 г.), имеет наиболее оптимальное соотношение чувствительности и специфичности с наличием инсулинорезистентности. При использовании критериев метаболического синдрома АНА/NHLBI и IDF (2009 г.) с учетом окружности талии для кыргызской популяции ≥ 88 см у женщин, ≥ 94 см у мужчин также отмечалась достаточно высокая чувствительность и специфичность.

3. У этнических кыргызов в обследованной группе наиболее часто выявлялись СС генотип и С аллель С677Т полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы, в то время как гомозиготный ТТ генотип встречался относительно редко.

4. Выявлена взаимосвязь между С677Т полиморфизмом гена метилентетрагидрофолатредуктазы и инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом, и такими его компонентами, как нарушение углеводного обмена, абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, сниженный уровень липопротеидов высокой плотности сыворотки крови.

5. Взаимосвязи между С677Т полиморфизмом гена метилентетрагидрофолатредуктазы с коронарной болезнью сердца и с атеросклеротическим поражением сонных артерий выявлено не было.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В кыргызской этнической группе в качестве критериев абдоминального ожирения целесообразно использовать значения окружности талии ≥ 88 см у женщин, ≥ 94 см у мужчин.

2. В кыргызской этнической группе для диагностики метаболического синдрома целесообразно использовать модифицированные критерии АТР III (2005 г.) или критерии метаболического синдрома АНА/NHLBI и IDF (2009 г.) с использованием специфических значений окружности талии.

3. Носительство ТТ-генотипа С677Т полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы может служить дополнительным диагностическим критерием при отборе лиц с высоким риском развития ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа.

4. При выявлении ТТ-генотипа С677Т полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы, необходимо усилить мероприятия по изменению образа жизни (диета, физическая активность), контролировать

массу тела, сахар крови и липидные показатели с целью предупреждения развития метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Молдокеева Ч.Б. Взаимосвязь уровня аполипопротеина Е в сыворотке крови с коронарной болезнью сердца и атеросклерозом сонных артерий у мужчин-кыргызов с дислипидемией / О.С. Лунегова, М.А. Павленко, А.С. Керимкулова, А.М. Норузбаева, Б.Т. Саманчина, Ю.В. Залеская, С.С. Абилова, А.Э. Миррахимов, Э.М. Миррахимов // Терапевтический архив. – 2010. – № 9. – С. 18–23.
2. Moldokeeva Ch. Influence of one-year treatment with lovastatin on myocardial remodeling and ischemia in patients with coronary artery disease / A. Kerimkulova, A. Noruzbaeva, O. Lunegova, I. Gotfrid, A. Mirrakhimov, N. Davydova, E. Mirrakhimov // Anadolu Kardiyol Derg. – 2011. – Vol 11, № 1 – P. 16–21.
3. Молдокеева Ч.Б. Взаимосвязь Trp64Arg полиморфизма гена β 3-адренорецепторов с ожирением и дислипидемией в группе этнических кыргызов / А.С. Керимкулова, О.С. Лунегова, А.А. Алдашев, Э.М. Миррахимов // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2011. – Том 11, № 3. – С. 117–122.
4. Moldokeeva С.В. Association of Trp64→Arg β 3 adrenoreceptor gene polymorphism and C825T G protein β 3 subunit gene polymorphism with obesity among Kyrgyzs / O.S. Lunegova, A.S. Kerimkulova, N. Sovhozova, A.E. Mirrakhimov, I.Y. Gotfrid, J.T. Isakova, E. Heyer, Almaz A Aldashev, E.E. Mirrakhimov // Abstracts of 26th National Cardiology Congress of Turkish Society of Cardiology. - Türk Kardiyol Dern Arş. – 2010. – Suppl. 2, S-089. – P. 129.

В том числе по теме диссертации:

1. Молдокеева Ч.Б. Инсулинорезистентность и С677Т полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы в кыргызской этнической группе / Ч.Б. Молдокеева // Физиология, морфология и патология человека и животных в условиях Кыргызстана: ежегодный сборник научных статей, посвященный 65-летию победы в Великой Отечественной войне. – Бишкек, 2010. – С. 207–213.
2. Молдокеева Ч.Б. Генетическая предрасположенность к развитию инсулинорезистентности в кыргызской этнической группе / О.С. Лунегова, А.А. Алдашев, Э.М. Миррахимов // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2010. – Том 10, № 12. – С. 121–125.
3. Молдокеева Ч.Б. Распространенность С677Т полиморфизма гена метилентетрагидрофолат редуктазы и его взаимосвязь с ожирением и нарушением липидного обмена в кыргызской этнической группе / О.С.

Лунегова, А.С. Керимкулова, Э.М. Миррахимов // *Здравоохранение Кыргызстана*. – 2010. – № 4. – С. 49–54.

4. Молдокеева Ч.Б. Различия встречаемости компонентов метаболического синдрома у этнических кыргызов в городской и сельской местности / А.С. Керимкулова, О.С. Лунегова, М.П. Набиев, А.Э. Миррахимов, Н. Совхозова, Ж.Т. Исакова, А.А. Алдашев, Э.М. Миррахимов // *Центрально-Азиатский Медицинский Журнал*. – 2010. – Том 16, № 4. – С. 259– 263.

5. Молдокеева Ч.Б. Ассоциация С677Т полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы с инсулинорезистентностью у этнических кыргызов / Лунегова О.С., Керимкулова А.С., Турдакматов Н.Б., Совхозова Н.А., Набиев М.П., Исакова Ж.Т., Юсупова Э.У., Готфрид И.Ю., Миррахимов А.Э., Алдашева Н.М., Нейер Е., Алдашев А.А., Миррахимов Э.М. // *Кардиология*. – 2011. – Том 51, № 3. – С. 58– 62.

6. Moldokeeva C.B. Prevalence of the C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and its association with obesity and lipid disorders in Kyrgyzs / O.S. Lunegova, A.S. Kerimkulova, N. Sovhozova, J.T. Isakova, A.E. Mirrakhimov, A.A. Aldashev, E.M. Mirrakhimov // *Abstracts of 26th National Cardiology Congress of Turkish Society of Cardiology*. - *Türk Kardiyol Dern Arş*. – 2010. – Suppl. 2, S-090. – P. 130.