

Ассоциация полиморфизма некоторых генов-кандидатов жирового и углеводного обмена с антропометрическими показателями и воспалительными маркерами у больных сахарным диабетом 2 типа в азербайджанской популяции

Ахмедова З.Г.*

Азербайджанский Государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева
(ректор — профессор С.Г. Керимов)

Резюме. Цель исследования — проанализировать ассоциацию полиморфизма генов лептина, адипонектина, фактора некроза опухоли (ФНО- α), инсулин-индуцированного гена, а также уровень показателей углеводного, липидного обмена, С-реактивного белка (СРБ) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) с антропометрическими данными. Обследовано 95 пациентов с СД2 азербайджанской популяции. Средний возраст на момент обследования составил $50,4 \pm 0,51$ лет. Продолжительность заболевания была в среднем $5,8 \pm 1,5$ лет. Выявлено, что у больных СД2 с ожирением в азербайджанской популяции чаще встречается нормальный вариант полиморфизма инсулин-индуцированного гена в гомозиготной форме (GG), мутантный вариант в гетерозиготной форме гена лептина, мутантный вариант гена адипонектина в гомозиготной форме и нормальный вариант гена ФНО- α в гомозиготной форме. В 47,3% случаев отмечался высокий уровень С-реактивного белка, линейный характер индекса массы тела с нормальным гомозиготным аллелем GG гена ФНО- α ; инсулин-индуцированного гена; и мутантный вариант AA гена адипонектин и гена лептин. *Ключевые слова:* гены, сахарный диабет, углеводный обмен, липидный обмен.

Association of polymorphism of some candidate genes of lipid and carbohydrate metabolism with anthropometric indices and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus in the population of Azerbaijan

Akhmedova Z.G.*

Resume. The purpose of the study was to analyze the association of gene polymorphisms of leptin, adiponectin, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), insulin-induced gene, and the parameters of carbohydrate and lipid metabolism, level of C-reactive protein (CRP) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with anthropometric data. A total of 95 patients with T2DM of Azerbaijan population. The average age at the time of the survey was $50,4 \pm 0,51$ years. Duration of the disease was $5,8 \pm 1,5$ years. We found that patients with T2DM and obesity in the Azerbaijan population have most common polymorphism of insulin-induced gene in the homozygous form (GG), a mutant version of the gene in heterozygous form of leptin, adiponectin gene mutant variant in homozygous form and the normal version of the gene TNF- α in homozygous form. In 47.3% of cases there was a high level of CRP, a linear body mass index with normal homozygous GG allele of the TNF- α gene, insulin-induced gene, and a mutant version of the adiponectin and leptin genes. *Keywords:* genes, diabetes, carbohydrate metabolism, lipid metabolism.

*Автор для переписки/Correspondence author — nauchnaya@rambler.ru

Сахарный диабет (СД) является серьезной проблемой здравоохранения всех стран мира. С каждым годом растет число больных СД и, согласно прогнозам, к 2030 г. численность больных СД на планете достигнет около 552 млн человек [6]. При этом основная часть (90%) — это пациенты с СД 2 типа (СД2) с ожирением. В настоящее время существует мнение, что одним из патогенетических механизмов в развитии СД2 является воспалительный процесс в β -клетках поджелудочной железы, вызывая инсулит, а также в адипоцитах, нарушая их функ-

цию [2]. Как известно, одними из основных маркеров воспалительного процесса являются фактор некроза опухоли (ФНО- α) и С-реактивный белок (СРБ) [5]. СД является полигенным заболеванием. Одним из интересных направлений современной диабетологии являются фармакогенетические исследования [7]. Изучение полиморфизма генов — кандидатов жирового и углеводного обменов, является весьма актуальным [3], поможет в дальнейшем в назначении лекарств, более специфично воздействующих на конкретные клеточные механизмы патогенеза СД [4].

Таблица 1

Число обследованных с повышенной концентрацией показателей		
Показатели	Уровень	Число обследованных, (n=95)
HbA _{1c} , %	7,84±1,10	95 (100)
Инсулин, μ V/ml	31,65±7,73	16 (38,1)
СРБ, мг/л	>5,0	45 (47,3)

Примечание: в скобках указаны процентные величины

Цель исследования

Проанализировать ассоциацию полиморфизма генов лептина, адипонектина, фактора некроза опухоли (ФНО- α), инсулин-индуцированного гена, а также уровень показателей углеводного, липидного обмена, С-реактивного белка (СРБ) у больных СД2 с антропометрическими данными.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 95 пациентов с СД2. Все обследованные были азербайджанцами. Средний возраст на момент обследования составил 50,4±0,51 лет. Из обследованных пациентов мужчин было 43 (45,26%), женщин – 52 (54,74%). Продолжительность заболевания была в среднем 5,8±1,5 лет. Отягощенный семейный анамнез по СД выявлен у 38 пациентов (40%). Среди обследованных больных 63 (66,3%) страдали гипертонической болезнью, 36 пациентов (37,89%) – ишемической болезнью сердца. Больным проводилось антропометрическое обследование: объем талии (ОТ), объем бедер (ОБ) и их соотношение, определяли индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле.

В сыворотке крови определяли концентрацию инсулина (электрохемилюминесцентным методом), СРБ (иммуноферментным методом), гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Определение полиморфизма гена индуцированного инсулина (g8584688C>G), ФНО- α (c-233+8274C>T g.4682G>A), лептина (g65911626G>A), адипонектина (g93054571A>G) проведено методом MALDI-TOF с помощью масс-спектрометра фирмы Sequenom (США).

Таблица 2

Частота генотипов полиморфизма: инсулин-индуцированного гена, лептина, адипонектина и ФНО- α		
Полиморфный ген	Генотипы	Количество больных (n=95)
Инсулин-индуцированный ген (g8584688C>G)	GG	53 (55,78)
	CC	12 (12,6)
	CG	30 (31,57)
Лептин (g65911626G>A)	GG	22 (23,15)
	AA	30 (31,57)
	AG	43 (42,26)
Адипонектин (g93054571A>G)	GG	-
	AA	90 (94,7)
	AG	5 (9,5)
ФНО- α (c-233+8274C>T g.4682G>A)	GG	83 (87,36)
	AA	-
	AG	12 (12,6)

Примечание: в скобках указаны процентные величины

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи пакета программ Statistica для Windows. Статистически достоверными считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний индекс массы тела (ИМТ) у больных составил 35,43±7,05 кг/м², распределение жировой ткани было по абдоминальному типу. Соотношение объема талии и объема бедер (ОТ/ОБ) в среднем составило 1,08±0,03, что свидетельствует о распределении жировой клетчатки по абдоминальному типу [8, 9]. Среднее значение гликированного гемоглобина составило 8,72±2,0% (норма 2,9–4,2%), инсулина – 31,8±10,67 мкЕд/мл (норма 2,6–24,9 мкЕд/мл), СРБ-4,87±1,26 мг/л (норма <5 мг/л). Повышенные значения СРБ от 5,44 до 22,57 мг/л (среднее 10,5±2,8 мг/л) определялись у 45 (47,3%) пациентов, среди которых было 37 женщин и 8 мужчин (табл. 1).

У 71,43% больных выявлены гиперхолестеринемия, гиперхолестеринемия в сочетании с низкими величинами ЛПВП (57,14%) и сочетание гипертриглице-

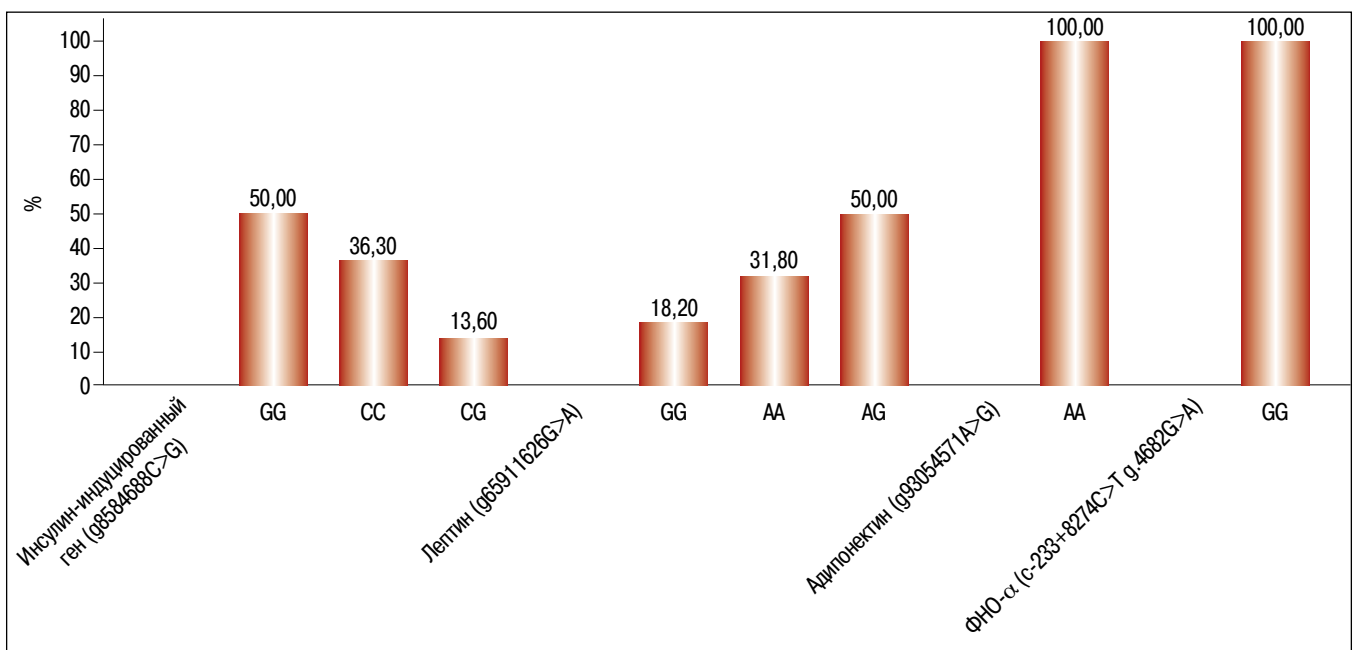


Рис. 1. Ассоциация полиморфизма SNP-маркеров с высоким уровнем СРБ в крови у больных СД2 с ожирением в азербайджанской популяции

ридемии, гиперхолестеринемии и сниженных ЛПВП (52,38%), дислипидемии чаще встречались у женщин. В среднем систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление было равным $158,7 \pm 7,2$ и $102,5 \pm 4,6$ мм рт.ст. соответственно.

При определении полиморфизма инсулин-индуцированного гена нормальный вариант полиморфизма в гомозиготной форме (GG) определялся у 53 (55,78%) больных, мутантный вариант полиморфизма в гомозиготной форме (CC) — у 12 (12,6%) больных, мутантный вариант полиморфизма в гетерозиготной форме (CG) — у 30 (31,57%) больных. Мутантный вариант CG отмечался у больных, которые имели избыточный вес, лишь у 3 женщин ИМТ составил 24 кг/м^2 . У всех носителей мутантного варианта инсулин-индуцированного гена определялся повышенный гликированный гемоглобин, который в среднем составил $8,26 \pm 2,3\%$.

Определение полиморфизма лептина показало, что у 22 больных (23,15%) встречался нормальный вариант в гомозиготной форме (GG), генотип AA — у 30 больных (31,57%) и 43 больных (42,26%) были носителями генотипа AG.

Полученные результаты свидетельствовали об отсутствии нормального генотипа GG полиморфизма адипонектина, другие формы полиморфизма — мутантный гомозиготный генотип AA определялся у 90 больных (94,7%) и мутантный вариант в гетерозиготной форме AG — у 5 больных (9,5%).

Полиморфизм ФНО- α был представлен нормальным вариантом в гомозиготной форме (GG) — у 83 больных (87,36%) и мутантным вариантом AG — у 12 обследованных (12,6%) (табл. 2).

При сопоставлении уровня СРБ с частотой встречаемости различных вариантов полиморфизма инсулин-

индуцированного гена выявлено, что повышенный уровень СРБ встречался у лиц с генотипом GG — 50,0%, CG — 33,3%, CC — 16,7%. Высокая концентрация СРБ наблюдалась у пациентов с нормальным вариантом гомозиготной формы полиморфизма ФНО- α (GG) — 85%. СРБ у больных с мутантным генотипом полиморфизма гена адипонектина AA был повышен в 45% случаев, у пациентов с мутантным вариантом в гетерозиготной форме AC гена лептина СРБ был повышен в 45,2% случаев. Также была определена ассоциация высокого ($30\text{--}52 \text{ кг/м}^2$) ИМТ с генотипом GG инсулин-индуцированного гена (51,32%), с генотипом GG в нормальной гомозиготной форме ФНО- α (85,7%), с генотипом AA в гомозиготной форме (94,7%) адипонектина и с мутантным вариантом гетерозиготной формы AA-гена лептина (43,26%) (рис. 1).

Заключение

Таким образом, полученные результаты позволили выявить, что у больных СД2 с ожирением в азербайджанской популяции чаще встречается нормальный вариант полиморфизма инсулин-индуцированного гена в гомозиготной форме (GG), мутантный вариант в гетерозиготной форме гена лептина, мутантный вариант гена адипонектина в гомозиготной форме и нормальный вариант гена ФНО- α в гомозиготной форме.

Исследования также свидетельствуют о том, что у 47,3% обследованных пациентов с СД2 отмечается высокий уровень СРБ, являющегося одним из основных маркеров воспалительного процесса. Также отмечен линейный характер ИМТ с нормальным гомозиготным аллелем GG гена ФНО- α , инсулин-индуцированного гена; и мутантный вариант AA гена адипонектина и гена лептина.

Литература

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. М., 2005:25 с.
2. Кулес В.Г., Бочков Н.П., Сычев Д.А., Роменская Г.В. Ведомости НЦ ЭСМП 2007;4:7.
3. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М.: МИА, 2004:300 с.
4. Суляева Н.М. Возможности лучевых методов исследований в диагностике висцерального ожирения. Бюллетень сибирской медицины 2010;5:22.
5. Титов В.Н. С-реактивный белок — вектор переноса жирных кислот к клеткам, которые непосредственно реализуют синдром системного воспалительного ответа. Клиническая лабораторная диагностика 2008;6:3—13.
6. IDF. One adult in ten will diabetes by 2030. Dubai, 2011.
7. Cnidance for industry. Pharmacogenomics data submissions. FDA-March, 2005.
8. Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance. J Clin Invest 2006;116:1793—1801.
9. Tilg H., Moschen A.R. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. Mol Med 2008;14(3-4):222—231.

Ахмедова З.Г. — доцент, кафедра терапии, Азербайджанский Государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева
E-mail: nauchnaya@rambler.ru