

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ A1166C ГЕНА AGTR1, M235T ГЕНА AGT И ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Л.В. Журавлева, Т.В. Ащеулова, М.В. Куликова

Харьковский национальный медицинский университет. Украина, Харьков

Харьковский национальный медицинский университет. Украина, 61022, Харьков, проспект Науки, 4

Реферат

Введение. Сочетание артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа является наиболее распространенным коморбидным состоянием, которое приводит к инвалидизации и требует индивидуального подхода и своевременной диагностики, что позволит предотвратить развитие наиболее грозных осложнений.

Целью исследования было разработать диагностический алгоритм прогнозирования развития углеводных нарушений, на основании комплексного изучения распространенности полиморфных вариантов A1166C гена рецептора 1-го типа к ангиотензину II, M235T гена ангиотензиногена, показателей углеводного обмена и плазматической активности интерлейкина – 10 у больных с артериальной гипертензией.

Материалы и методы. Нами обследовано 129 пациентов с артериальной гипертензией (АГ), которые были разделены на 3 группы в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих углеводных нарушений: 1-я – пациенты с АГ (n=60), 2-я - пациенты с АГ и предиабетом (n=39) и 3-я (n=30) – пациенты с АГ и сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа). Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц. Все пациенты были комплексно обследованы. Следующие показатели были определены для оценки состояния углеводного обмена: уровень глюкозы крови натощак и во время проведения теста с нагрузкой, уровень инсулина, гликозилированный гемоглобин (HbA1c). С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) определяли полиморфизмы A1166C гена рецептора 1-го типа к ангиотензину II (AGTR1) и M235T гена ангиотензиногена (AGT). Определение плазматического уровня противовоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ-10) проводилось иммуноферментным методом.

Результаты. При изучении распределения частот генотипов исследуемых генов было выявлено достоверное преобладание генотипа ТТ полиморфизма M235T гена ангиотензиногена у пациентов с АГ и предиабетом, СД 2-го типа. Кроме того, отмечена повышенная продукция ИЛ-10 у больных с АГ и у больных с АГ и предиабетом, по

сравнению с лицами контрольной группы, что может рассматриваться как ранний маркер формирования углеводных нарушений. В ходе проведения дискриминантного анализа были выделены основные показатели, влияющие на развитие и прогнозирование развития углеводных нарушений, – индекс массы тела (ИМТ), ЧСС, уровни ИЛ - 10, глюкозы после теста с нагрузкой, HbA1c, а также генетические признаки: аллель С полиморфизма A1166C гена AGTR1 и аллель Т полиморфизма M235T гена AGT.

Выводы. По результатам нашего исследования мы разработали математическую модель, которая позволяет индивидуально прогнозировать развитие углеводных нарушений (предиабета, СД 2-го типа) у пациентов с АГ на более ранних этапах на основании оценки антропометрических показателей, показателей углеводного обмена, уровня противовоспалительного ИЛ-10 и генетических признаков - полиморфизмов A1166C гена AGTR1 и M235T гена AGT.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, предиабет, сахарный диабет 2-го типа, полиморфизм A1166C гена рецептора 1-го типа к ангиотензину II, полиморфизм M235T гена ангиотензиногена, интерлейкин-10.

Введение

В последнее время отмечается, что артериальная гипертензия (АГ) все реже встречается в изолированном виде, имеет высокую частоту коморбидности и, в значительной степени, определяется наследственными факторами. Согласно актуальным данным статистики около 60% пациентов с диагностированным СД 2-го типа также страдают и АГ. Анализируя последние патофизиологические представления о развитии этих двух нозологий, можно сказать, что их сочетанное течение связано с некоторыми общими механизмами: гиперинсулинемией, приводящей к повышению реабсорбции натрия, гиперактивацией симпатической нервной системы и повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [1]. В ряде работ продемонстрирована взаимосвязь РААС с иммунной системой, а именно, что гипертензивное действие ангиотензина II связано с развитием системного воспаления. У больных с АГ на фоне избыточной массы тела наблюдается повышение продукции ангиотензина II в жировой ткани и маркеров воспаления – цитокинов. В связи с этим, РААС рассматривается как объединяющее звено между АГ, метаболическими нарушениями, избыточной массой тела и системным воспалением [2].

В последнее время доказано, что наследованию АГ способствует генетическая предрасположенность. Но сегодня генетические механизмы

предрасположенности к развитию коморбидной патологии, в том числе, сопутствующего течения АГ с предиабетом, СД 2-го типа, остаются наименее исследованными. Поэтому поиск генетических маркеров РААС, отвечающих за развитие АГ и сопутствующих нарушений является очень актуальной проблемой и интересует многих ученых [3-5].

Важным моментом является тот факт, что наличие СД 2-го типа у пациентов с АГ повышает сердечно-сосудистый риск в четыре раза [1]. Поэтому выявление метаболических нарушений на ранних стадиях у пациентов с АГ с целью их профилактики является важным направлением современной медицины. При разработке профилактических мероприятий должны учитываться многие факторы, такие, как наличие коморбидности, возраст, масса тела и др. Кроме того, важным моментом является понимание наличия генетической предрасположенности к развитию сочетанной патологии – АГ и СД 2-го типа, что позволит персонифицировать разработку профилактических мероприятий.

Цель исследования - разработать диагностический алгоритм прогнозирования развития углеводных нарушений на основании комплексного изучения распространенности полиморфных вариантов A1166C гена рецептора 1-го типа к ангиотензину II, M235T гена ангиотензиногена, показателей углеводного обмена и плазматической активности интерлейкина – 10 у больных с артериальной гипертензией.

Методы

Нами было обследовано 129 больных АГ и 10 практически здоровых лиц, которые составили контрольную группу. Установление диагноза, определение стадии и степени АГ проводилось согласно критериям рекомендаций Европейского общества гипертензии (ESH) по лечению АГ [6]. Диагноз СД 2-го типа установлен согласно критериям ВОЗ [7], предиабет - согласно критериям

Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) [8].

Для оценки углеводного обмена определяли уровень глюкозы натощак глюкозооксидантным методом и инсулина иммуноферментным методом. Кроме того проводился глюкозотолерантный тест. Гликозилированный гемоглобин (HbA1c), как информативный маркер гликемического профиля, измеряли биохимическим методом с помощью реакции с тиобарбитуровой кислотой. Инсулинорезистентность оценивали по критерию НОМА. Определение плазматического уровня противовоспалительного цитокина - интерлейкина - 10 (ИЛ-10) проводилось иммуноферментным методом. Определение полиморфизмов A1166C гена рецептора 1-го типа к ангиотензину II, T174M и M235T гена ангиотензиногена проводили путем выделения ДНК из лейкоцитов периферической крови с проведением полимеразной цепной реакции с последующим электрофорезом. Обработка полученных результатов проводилась методами непараметрической статистики с использованием пакета анализа статистической программы "STATISTICA 8.0". С целью освещения зависимостей, объясняющих механизмы развития трех патологий - АГ, предиабета и СД 2-го типа и обуславливающих различия между ними, был использован дискриминантный анализ.

Результаты и их обсуждение

В ходе нашего исследования все обследованные пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от результатов изучения показателей, характеризующих состояние углеводного обмена. Таким образом, 1-ю группу составили 60 пациентов с АГ без сопутствующих нарушений углеводного обмена, 2-ю - 39 пациентов с предиабетом и АГ, 3-ю - 30 больных АГ с СД 2-го типа. При проведении сравнительного анализа распределения частот генотипов гена ангиотензиногена обнаружено достоверное преобладание генотипа ТТ полиморфизма M235T у пациентов с АГ в сочетании с предиабетом и СД 2-го типа.

Согласно полученным результатам у больных 3-х групп наблюдалось также достоверное преобладание генотипа АС полиморфизма А1166С гена рецептора 1-го типа к ангиотензину II (табл.1).

Полученные результаты согласуются с данными литературы про наличие взаимосвязей ТТ-генотипа полиморфизма М235Т гена ангиотензиногена с большей вероятностью развития АГ, более высокими цифрами артериального давления и уровнем концентрации ангиотензипревращающего фермента. Кроме того, наличие одного или двух Т-аллелей ассоциировано с значительным повышением уровня ангиотензина II, который в свою очередь запускает каскад воспалительных реакций, что, в конечном итоге, неблагоприятно влияет на прогноз дальнейшего развития нарушений углеводного обмена [9, 10].

Таблица 1

Распределение частот различных генотипов гена ангиотензиногена и гена рецептора 1-го типа к ангиотензину II

Генотипы		1 группа, n=60 (АГ)	2 группа, n=39 (АГ+предиабет)	3 группа, n=30 (АГ+СД 2-го типа)	Контрольная группа n=10	Р (Пирсона Хи-квадрат)
Т174М	ТТ	n=26 (43,33 %)	n=15 (38,46 %)	n=15 (50,00 %)	n=6 (60,00 %)	>0,05
	ТМ	n=34 (56,67 %)	n=24 (61,54 %)	n=15 (50,00 %)	n=4 (40,00 %)	
М235Т	МТ	n=35 (58,33 %)	n=18 (46,15 %)	n=12 (40,00 %)	n=5 (50,00 %)	,01374
	ТТ	n=25 (41,67 %)	n=21 (53,85 %)	n=18 (60,00 %)	n=5 (50,00 %)	
А1166С	АА	n=13 (21,6 %)	n=18 (46,15 %)	n=10 (33,33 %)	n=3 (30,00 %)	,00373
	АС	n=47 (78,4 %)	n=21 (53,85 %)	n=20 (66,67 %)	n=7 (70,00 %)	

Как уже упоминалось ранее, многие исследования последних лет свидетельствуют о возможности участия иммуновоспалительных механизмов как в патогенезе развития АГ, так и в патогенезе СД 2-го типа. Плазматическими маркерами иммунного воспаления являются цитокины. По результатам нашего исследования было установлено, что на фоне развития воспалительной реакции наблюдается продукция противовоспалительного цитокина – ИЛ-10 (рис. 1). Так, средний уровень ИЛ-10 повышался у пациентов с АГ (90,2 (88,3; 90,7) пг/мл) и у пациентов с АГ в сочетании с предиабетом (90,8 (90,6; 91,1) пг/мл) по сравнению с лицами контрольной группы (61,7 (61,3; 62,4) пг/мл; $p < 0,05$), что может рассматриваться как защитная реакция. Возможно, повышение уровня ИЛ-10 является компенсаторным механизмом, возникающим в ответ на развитие воспаления. Вместе с тем, было отмечено снижение уровня данного цитокина у пациентов с АГ и СД 2-го типа (77,4 (75,5; 79,3) пг/мл). Полученные данные подтверждают существующее мнение в отношении ассоциации низкого уровня ИЛ-10 с усугублением углеводного обмена и развитием СД 2-го типа.

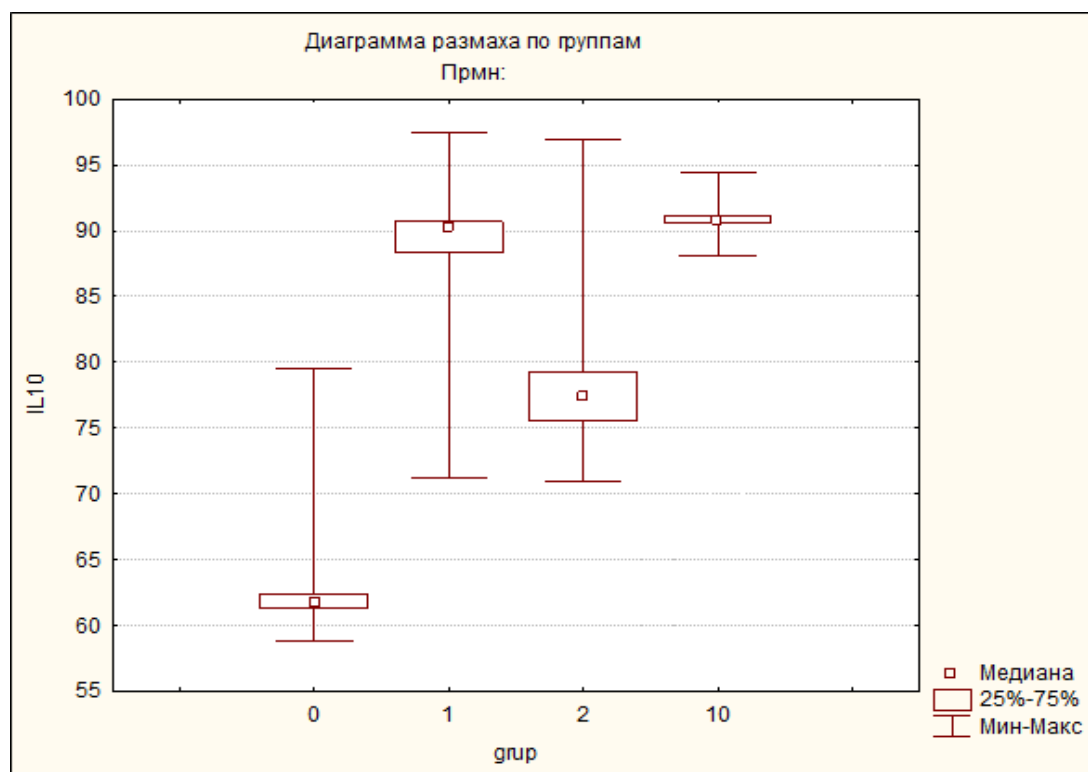


Рис.1. Коробочные графики уровня ИЛ-10 у пациентов с АГ в зависимости от наличия сопутствующего предиабета, СД 2-го типа.

Примечание:

0 - группа контроля; 1 – пациенты с АГ; 2 – пациенты с АГ и СД 2-го типа, 10 – пациенты с АГ и предиабетом.

Согласно результатам нашего исследования была разработана математическая модель, которая позволяет проводить дифференциальную диагностику между следующими нозологическими единицами: АГ, предиабет, СД 2-го типа (модель «АГ-ПД-СД»). Данная модель фактически демонстрирует нарастание признаков АГ в сочетании с предиабетом и СД 2-го типа. Кроме того, такой анализ позволяет оценить множество соответствующих показателей, которые имеют максимальное влияние на развитие и прогнозирование нарушений углеводного обмена – предиабета, СД 2-го типа у больных АГ. Прогностически информативными для решения этой проблемы оказалась совокупность из семи показателей, в том числе, генетические признаки - аллель - С полиморфизма A1166C гена AGTR1 и аллель - Т полиморфизма M235T гена AGT (рис. 2).

Итоги анализа дискриминантн. функций (kylikova_I Переменных в модели: 7; Группир.: группа (3 гр.) Лямбда Уилкса: ,47207 при бл. F (14,306)=9,9549 р					
	Уилкса лямбда	Частная лямбда	F-исключ (2,153)	р-уров.	Толер.
ilMT	0,515241	0,916209	6,99625	0,001238	0,86620
chss	0,499833	0,944452	4,49939	0,012625	0,87890
IL10	0,537299	0,878596	10,57074	0,000050	0,85157
HbA1c	0,495309	0,953079	3,76619	0,025313	0,85449
A1166C	0,536197	0,880401	10,39224	0,000059	0,87809
A235T	0,504394	0,935912	5,23846	0,006302	0,78593
glukosa 2	0,617989	0,763879	23,64680	0,000000	0,94289

Рис. 2. Итоговые данные результатов дискриминантного анализа, проведенного в статистической среде STATISTICA 8.0 для модели «АГ-ПД-СД».

На основании отобранных показателей методика дискриминантного анализа предлагает алгоритм дифференциальной диагностики, который позволяет прогнозировать возможные нарушения у каждого конкретного пациента. Так, для модели прогноза развития предиабета или СД 2-го типа у пациентов с АГ были получены следующие дискриминантные функции:

$$\text{ПД} = 0,386 \cdot \text{ИМТ} + 1,606 \cdot \text{ЧСС} + 5,350 \cdot \text{ИЛ} - 10 + 0,694 \cdot \text{HbA1c} -$$

$$5,415 \cdot \text{A1166C} + 8,135 \cdot \text{M235T} + 9,031 \cdot \text{glukosa 2} - 350,330;$$

$$\text{СД} = 0,838 \cdot \text{ИМТ} + 1,445 \cdot \text{ЧСС} + 4,572 \cdot \text{ИЛ} - 10 + 0,675 \cdot \text{HbA1c} -$$

$$0,660 \cdot \text{A1166C} + 2,858 \cdot \text{M235T} + 6,943 \cdot \text{glukosa 2} - 277,839,$$

где ПД – предиабет, СД – СД 2-го типа, glukosa 2 – показатель уровня глюкозы после теста с нагрузкой; - 350,330 та – 277,839 – постоянные величины.

Выводы

Преимущественное большинство пациентов с АГ, которая ассоциирована с предиабетом и СД 2-го типа, достоверно чаще имеют генотип ТТ полиморфизма M235T гена AGT и генотип АС полиморфизма A1166C гена AGTR1 по сравнению с контрольной группой, что подтверждается современными данными литературы в отношении неблагоприятного прогноза развития АГ с сопутствующими углеводными нарушениями у носителей таких генотипов. Кроме того, повышение уровня противовоспалительного цитокина - ИЛ-10 у больных с АГ, АГ и предиабетом на фоне снижения уровня данного показателя у пациентов с АГ и СД 2-го типа может рассматриваться как ранний маркер развития углеводного дисбаланса у пациентов с АГ. Наиболее прогностически значимыми факторами, влияющими на развитие углеводных нарушений - предиабета, СД 2-го типа у больных АГ, является ИМТ, ЧСС, уровни ИЛ - 10, глюкозы после теста с нагрузкой, HbA1c, а также наличие полиморфизма генов A1166C гена AGTR1 и M235T гена AGT, на основе которых разработана математическая модель прогнозирования и дифференциальной диагностики этих состояний. Данная модель позволяет более индивидуально подходить к разработке последующих профилактических мероприятий для каждого конкретного пациента, прогнозировать риск развития углеводных нарушений и диагностировать их на ранних этапах.

Литература:

1. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD/ESC // Российский кардиологический журнал. – 2014. - № 3 (107). – С. 7-61.
2. Талаева Т.В. Современное развитие представлений о функциональной организации ренин-ангиотензиновой системы и ее роли в развитии кардиоваскулярной патологии / Т.В. Талаева, В.В. Братусь // Здоров'я України. – 2014. – Тематичний номер. – С. 44-49.

3. *Securi C.* Renin-angiotensin system gene polymorphisms and premature coronary heart disease / Securi C., Cam F.S., Ercan E. // JRAAS. – 2005. – Vol. 6. – P. 38-42.
4. *Parving H.H.* ACE gene polymorphism and losartan treatment in type 2 diabetic patients with nephropathy / Parving H.H., de Zeeuw D., Cooper M.E. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 19. – P. 771-779.
5. *Zintzaras E.* Angiotensin- converting enzyme insertion/deletion gene polymorphic variant as a marker of coronary artery disease: a meta-analysis / Zintzaras E., Raman G., Kitsios G. // Arch. Intern. Med. – 2008. – 2008. – Vol. 168. – P. 1077-1089.
6. *Mancia G.* 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology / Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M. et al. // European Heart Journal. - 2013. - V.34 (28). - P.2159-2219. doi: 10.1093/eurheartj/eh151.
7. *World Health Organization.* Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO / IDF Consultation. Geneva, World Health Org., 2006.
8. *ESC Guidelines* on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // European Heart Journal. – 2013. – Vol.34. – P.3035–3087.
9. *Sethi A.A.* Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease/ Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Gronholt M.L. et al. //Hypertension. — 2003. — Vol. 6. — P. 102–111.
10. *Van Rijn M.J.* Polymorphisms of the rennin – angiotensin system are associated with blood pressure, atherosclerosis and cerebral white matter pathology / Van Rijn

M.J, Bos M.J., Isaacs A. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2007. – Vol. 78. – P. 1083 – 1087.

Сведения об авторах

Журавлева Лариса Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренней медицины №3 Харьковского национального медицинского университета; Украина, 61022, г. Харьков, пр Науки, 4, тел / факс +38 (057) 705-66-59, электронная почта: prof.zhuravlyova@gmail.com.

Ащеулова Татьяна Вадимовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренней медицины № 1, основ биоэтики и биобезопасности Харьковского национального медицинского университета; Украина, 61022, г. Харьков, пр Науки, 4, Тел. +38(068)994-12-08, электронная почта: tatiana.ashcheulova@gmail.com.

Куликова Мария Валерьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины № 3 Харьковского национального медицинского университета; Украина, 61022, г. Харьков, пр Науки. Тел. +38(050)607-01-38. E-mail: medicl_2009@ukr.net.

Материал поступил в редакцию 25.01. 2018

Журавлева Л.В., Т.В. Ащеулова, М.В. Куликова Прогностическое значение полиморфизмов A1166C гена AGTR1, M235T гена AGT и интерлейкина-10 в развитии нарушений углеводного обмена у пациентов с артериальной гипертензией // Профилактическая и клиническая медицина.-2018.-№ ().-С. – (на русском языке).

UDC 616.12 – 008.331.1: 577.124.083.3: 575.17

© L.V. Zhuravlyova,
T.V. Ashcheulova, M.V. Kulikova, 2018

PROGNOSTIC IMPORTANCE OF A1166C GENE AGTR1 POLYMORPHISM, M235T GENE AGT POLYMORPHISM AND INTERLEYKIN-10 IN THE DEVELOPMENT OF HYDROCARBON EXCHANGER DISORDERS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

L.V. Zhuravlyova, T.V. Ashcheulova, M.V. Kulikova

Kharkiv national medical university

Харьковский национальный медицинский университет. Украина, 61022, Харьков, проспект Науки, 4

Abstract

Introduction. The combination of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus is the most common comorbid condition that leads to disability and requires an individual approach and timely diagnosis, which will prevent the development of the most serious complications.

Purpose - to develop a diagnostic algorithm for predicting the development of carbohydrate disorders, based on a comprehensive study of the prevalence of polymorphic variants of the A1166C gene of the receptor type 1 to angiotensin II, M235T of the angiotensinogen gene, carbohydrate metabolism and plasma level of interleukin-10 in patients with arterial hypertension.

Material and methods. We examined 129 patients with arterial hypertension (AH), which were divided into 3 groups depending on the presence or absence of concomitant carbohydrate disorders: 1st - patients with AH (n = 60), 2nd - patients with AH and prediabetes (n = 39) and the third (n=30) - patients with AH and type 2 diabetes mellitus (type 2 diabetes). The control group consisted of 10 practically healthy persons. All patients were examined comprehensively. The following indicators were determined to assess the state of carbohydrate metabolism: fasting blood glucose level and during a test with exercise, insulin level, glycosylated hemoglobin (HbA1c). Polymerase chain reaction (PCR) was used to determine of the A1166C gene polymorphism of the type I receptor for angiotensin II (AGTR1) and M235T gene polymorphism of the angiotensinogen gene (AGT). Determination of the plasma level of anti-inflammatory interleukin-10 (IL-10) was performed by an enzyme immunoassay.

Results. When studying the frequency distribution of the genotypes of the studied genes, a significant prevalence of the TT genotype of M235T polymorphism of the angiotensinogen gene was revealed in patients with AH and prediabetes, type 2 diabetes mellitus. In addition, increased production of IL-10 in patients with arterial hypertension and in patients with hypertension and prediabetes, compared with those in the control group, which can be considered as an early marker of the formation of carbohydrate disorders, was noted. In the course of the discriminant analysis, the main indicators influencing the development and prediction of the development of carbohydrate disorders were identified: body mass index (BMI), heart rate, IL-10 levels, glucose after the load test, HbA1c, the presence of A1166C gene AGTR1 polymorphism and M235T AGT gene polymorphism.

Conclusions. Based on the results of our study, we developed a mathematical model that allows us to individually predict the development of carbohydrate disorders (prediabetes, type 2 diabetes mellitus) in patients with AH at earlier stages based on anthropometric evaluation, carbohydrate metabolism, anti-inflammatory IL-10 and genetic characteristics - A1166C gene AGTR1 polymorphism and M235T gene AGT polymorphism.

Key words: arterial hypertension, prediabetes, diabetes mellitus 2 type, angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism, M235T polymorphism in the angiotensinogen gene, interleukin-10.

References.

Information about authors:

Zhuravlyova L.V., Ashcheulova T.V., Kulikova M.V. Prognostic importance of A1166C gene agtr1 polymorphism, M235t gene agt polymorphism and interleykin-10 in the development of hydrocarbon exchanger disorders in patients with arterial hypertension // Preventive and clinical medicine. –2018. – № (). – p.. (in Russian).