

УДК:616.379-008.64:577.124:575.22:616.12-008.331.1

## ГЛЮКОМЕТАБОЛІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТА ПОЛІМОРФІЗМ I/D ГЕНУ АНГІОТЕНЗИН-ПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

*Кулікова М. В.\*; Ащеулова Т. В.  
Харківський національний медичний університет  
пр. Леніна, 4, 61022, Харків, Україна  
(отримано 20.05.2013, надруковано 02.07.2013)*

Метою нашого дослідження було вивчення показників вуглеводного обміну та визначення поліморфізму I/D гену АПФ у хворих на АГ, що асоційована з ЦД 2 типу. Обстежено 103 пацієнта з АГ, які були розподілені на дві групи залежно від наявності у них ЦД 2 типу.

В ході дослідження з'ясовано, що переважна кількість пацієнтів обох груп є носіями D-алеля гену АПФ (хворі з DD та ID генотипами).

Пацієнти з АГ та несприятливими генотипами DD та ID характеризувалися достовірним погіршенням показників вуглеводного обміну - інсуліну та HbA<sub>1c</sub>, що може свідчити про несприятливий прогноз щодо розвитку подальшого ЦД 2 типу за наявності носійства D-алеля гену АПФ.

Наявність генотипу ID асоціювалася зі зростанням показників маси тіла та рівнів артеріального тиску.

Встановлені достовірні розбіжності між показниками САТ, ДАТ, ІМТ, та інсуліну у хворих 2-ї групи в підгрупі з проявом генотипу ID підтверджують взаємообтяжувальний характер перебігу АГ, що асоціюється з ЦД 2 типу.

**Ключові слова:** вуглеводний обмін, поліморфізм гену, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, генотип

\* marina-kul@rambler.ru

### Вступ.

Ренін-ангіотензинова система (РАС) відіграє ключову роль в регулюванні артеріального тиску. За даними багатьох досліджень артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу) та ожиріння взіємопов'язані [1, 2, 3]. У хворих на ЦД 2 типу розвиток АГ спостерігається в тричі частіше, що значно збільшує ризик мікросудинних та серцево-судинних ускладнень [4]. З іншого боку, пацієнти з АГ мають в 2,5 рази вищу імовірність захворіти на ЦД 2 типу, ніж пацієнти з нормальним артеріальним тиском [5].

Зростання артеріального тиску у хворих на ЦД 2 типу розвивається за участю ефектів активації РАС [6]. Гени, які кодують компоненти РАС, як відомо, відіграють роль в визначенні генетичної прихильності до розвитку АГ. Однак, незважаючи на багато численні дослідження в цій галузі, однозначних послідовних асоціацій не було продемонстровано [7].

За даними багатьох авторів відомо, що блокада РАС призводить до зниження інсулінорезистентності, яка є принциповою ознакою ЦД 2 типу. Саме тому, важливим є вивчення особливостей РАС, основним компонентом якої є ангіотензин-перетворюючий фермент (АПФ), у хворих на АГ, що асоційована з ЦД 2 типу.

**Метою нашого дослідження** було вивчення показників вуглеводного обміну та визначення поліморфізму I/D гену АПФ у хворих на АГ, що асоційована з ЦД 2 типу.

### Матеріали та методи дослідження.

Обстежено 103 пацієнта з АГ, яким було проведено комплексне загальне клінічне та лабораторно-інструментальне дослідження. Верифікацію діагнозу, визначення стадії та ступеня артеріальної гіпертензії проводили згідно критеріям перегляду рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (ESH) з ведення артеріальної гіпертензії (2009) [8].

Діагноз ЦД 2 типу встановлювали за критеріями ВООЗ [9].

Для оцінки вуглеводного обміну визначали рівень глюкози в плазмі крові натще глюкозооксидантним методом [10]. Глікозильований гемоглобін (HbA<sub>1c</sub>), як інформативний маркер глікемічного профілю, вимірювали біохімічним методом за допомогою реакції з тіобарбітуровою кислотою. Рівень інсуліну було визначено імуноферментним методом з використанням набору фірми «DRG Instruments GmbH» (Німеччина).

Інсулінорезистентність оцінювали за критерієм НОМА:

$$НОМА = \frac{\text{концентрація інсуліну} \left( \frac{\text{мкОД}}{\text{мл}} \right) \times \text{глікоза натще} \left( \frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right)}{22,5}$$

Поліморфізм I/D гену АПФ визначали методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим електрофорезом за допомогою набору ACE+AGTR1 ООО «Центр Молекулярной Генетики», Росія.

Також, кожному пацієнту було проведено аналіз антропометричних показників: вимірювання зросту, маси тіла, з наступним розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) для оцінки наявності та ступеня ожиріння за рекомендаціями ВООЗ. Тип розподілу жирової тканини визначався на підставі вимірювання окружності талії (ОТ).

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою непараметричних методів статистики з використанням пакета аналізу статистичної програми «STATISTICA 8.0». Результати представлені у вигляді Me (Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>), де Me - медіана (50-й процентіль), Q<sub>25</sub> та Q<sub>75</sub> - 25-й і 75-й процентілі відповідно (верхній і нижній квартилі). Для порівняння результатів використовували критерій Манна-Уїтні, медіанний тест. Для оцінки міри залежності використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Нульову гіпотезу відкидали при рівні достовірності (p<0,05).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Всіх обстежених пацієнтів було розподілено на дві групи залежно від наявності у них ЦД 2 типу. До першої групи увійшли 73 пацієнти з АГ: 40 (55 %) жінок та 31 (45 %)

чоловіків. Вік обстежених коливався від 32 до 69 років, медіана становила 57,00 років. До другої групи увійшли 30 хворих на АГ, у яких був діагностований ЦД 2 типу: 19 (63 %) жінок та 11 (37 %) чоловіків. Вік хворих цієї групи коливався від 52 до 80 років, медіана становить 62,50 років. Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб, вік яких коливався від 41 до 65 років, медіана складає 58,00 років.

В ході визначення типу поліморфізму I/D гену АПФ було встановлено переваження кількості пацієнтів, які є носіями D-алеля гену АПФ (хворі з DD та ID генотипами) як в групі пацієнтів з АГ, так і в групі пацієнтів з АГ, що поєднана з ЦД 2 типу. Дані результатів визначення типу поліморфізму I/D гену АПФ наведені у таблиці 1.

**Таблиця 1.** Розподіл генотипів за результатами визначення типу поліморфізму I/D гену АПФ по групах.

Генотип	1 група АГ	2 група АГ та ЦД 2 типу	Контроль на група
II	n=14 (19,19%)	n=4 (13,33%)	n=2 (20%)
ID	n=30 (41,10%)	n=16 (53,33%)	n=4 (40%)
DD	n=29 (39,73%)	n=10 (33,33%)	n=4 (40%)

З метою подальшого детального аналізу ми розділили хворих кожної групи на підгрупи в залежності від прояву генотипу поліморфізму I/D гену АПФ. Таким чином в кожній групі було виділено 3 підгрупи: 1 підгрупа – з проявом генотипу II, 2 підгрупа – хворі з генотипом ID та 3 підгрупа з генотипом DD.

Згідно отриманих даних, виявлено достовірні розбіжності між генотипами в першій групі за такими показниками як рівень інсуліну та HbA<sub>1c</sub>. Так, рівень інсуліну набував максимальних значень у хворих 2-ї та 3-ї підгруп, тобто з генотипами ID та DD, медіана становила 8,9 та 9,1 відносно. Рівень HbA<sub>1c</sub> також спостерігався значно вищий у хворих з

виявленими ID та DD генотипами. Медіана цього показника становила 7,2 та 7,3 відносно (рис. 1,2).

За результатами обстеження хворих другої групи встановлено, що найвищий рівень інсуліну мають хворі 2-ї підгрупи з генотипом ID. Також, у хворих цієї підгрупи спостерігається достовірне підвищення рівнів систолічного артеріального тиску (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) на фоні зростання ІМТ (табл. 2).

**Таблиця 2.** Порівняльна характеристика вивчаємих показників, Ме (Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>) та достовірність розбіжностей (р) між ними у хворих 2-ї групи.

Показник	Генотипи			р (Kruskal-Wallis ANOVA)
	ID	DD	II	
САТ, мм рт.ст.	170,00 (142,00-188,00)	145,00 (140,00-160,00)	146,00 (141,00-158,00)	,0000
ДАТ, мм рт.ст.	102,00 (93,00-108,00)	94,00 (90,00-100,00)	96,00 (93,00-98,00)	,0001
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	31 (26,3-34,9)	25 (23,5-31,5)	28,8 (26-30)	,0100
Інсулін, мкОД/мл	10 (8,4-15,2)	8,4 (8,1 – 9,2)	9,9 (9,7-11,2)	,0209

Було проведено кореляційний аналіз у всіх підгрупах з метою визначення можливих взаємозв'язків між показниками, що вивчалися. За результатами кореляційного аналізу у хворих 1-ї групи з генотипом ID встановлено достовірну позитивну залежність між ІМТ та рівнями САТ ( $r=0,78$ ;  $p<0,05$ ). Також позитивний кореляційний зв'язок спостерігався між рівнем ДАТ та НОМА ( $r=0,4$ ;  $p<0,05$ ), ІМТ ( $r=0,77$ ;  $p<0,05$ ), рівнем інсуліну ( $r=0,4$ ;  $p<0,05$ ) у цих хворих.

Аналізуючи хворих 2-ї групи, в підгрупі з генотипом ID встановлені позитивні кореляційні зв'язки між показниками маси тіла та рівнями САТ, ДАТ ( $r=0,64$ ;  $p<0,05$  та  $r=0,7$ ;  $p<0,05$  відносно).

#### Висновки

1. З'ясовано, що переважна кількість пацієнтів обох груп є носіями D-алеля гену АПФ

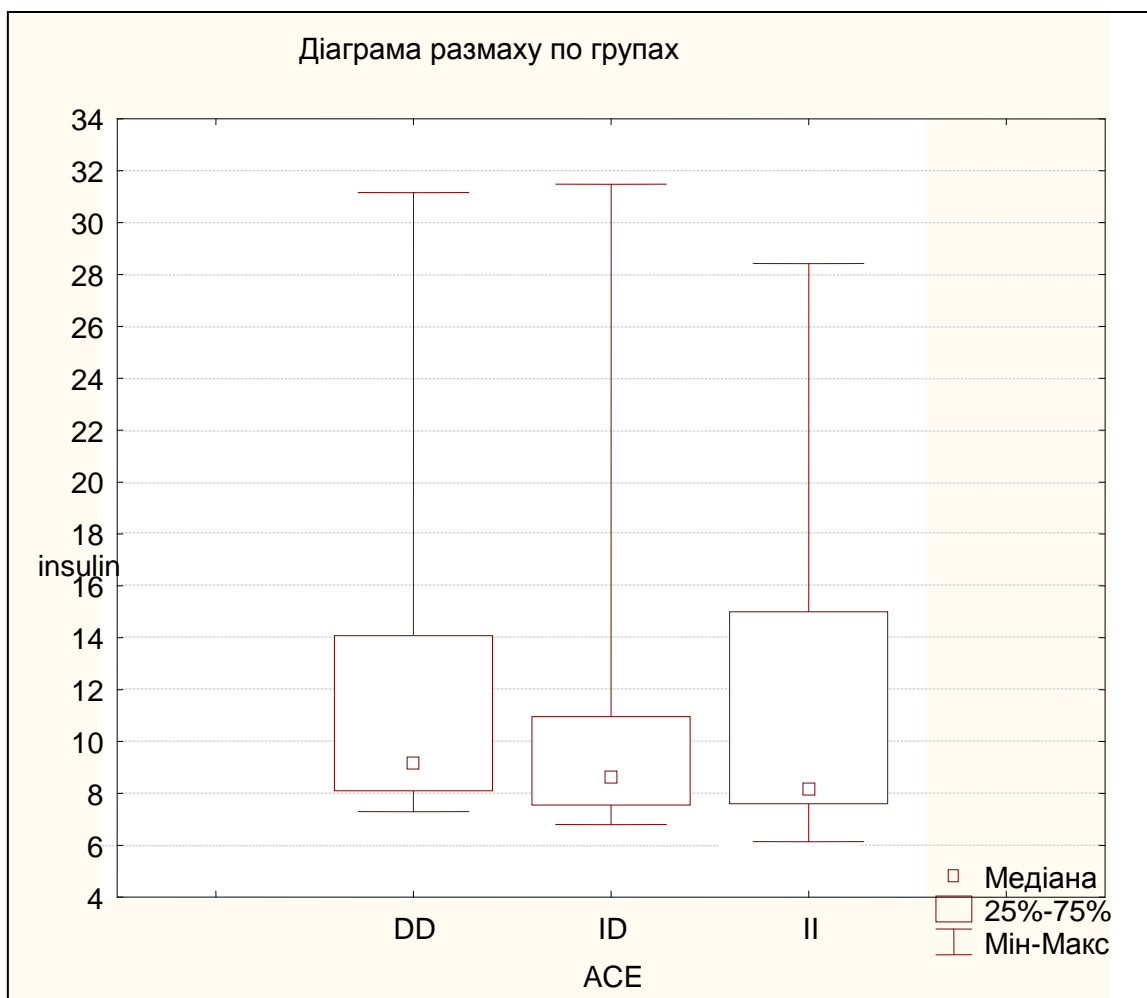
(хворі з DD та ID генотипами). Отримані дані свідчать про те, що носійство D-алеля гену АПФ асоціюється з розвитком АГ.

- Пацієнти з АГ та несприятливими генотипами DD та ID характеризувалися достовірним погіршенням показників вуглеводного обміну - інсуліну та HbA<sub>1c</sub>, що може свідчити про несприятливий прогноз щодо розвитку подальшого ЦД 2 типу за наявності носійства D-алеля гену АПФ.
- Встановлені достовірні розбіжності між показниками САТ, ДАТ, ІМТ, та інсуліну у хворих 2-ї групи в підгрупі з проявом генотипу ID підтверджують взаємообтяжувальний характер перебігу АГ, що асоціюється з ЦД 2 типу.
- У хворих на АГ в поєднанні з ЦД 2 типу та проявом генотипу ID встановлено пряму залежність між показниками маси тіла та рівнями САТ і ДАТ ( $r=0,64$ ;  $p<0,05$  та  $r=0,7$ ;  $p<0,05$  відносно), що може свідчити про посилення перебігу АГ при наявності ЦД 2 типу.

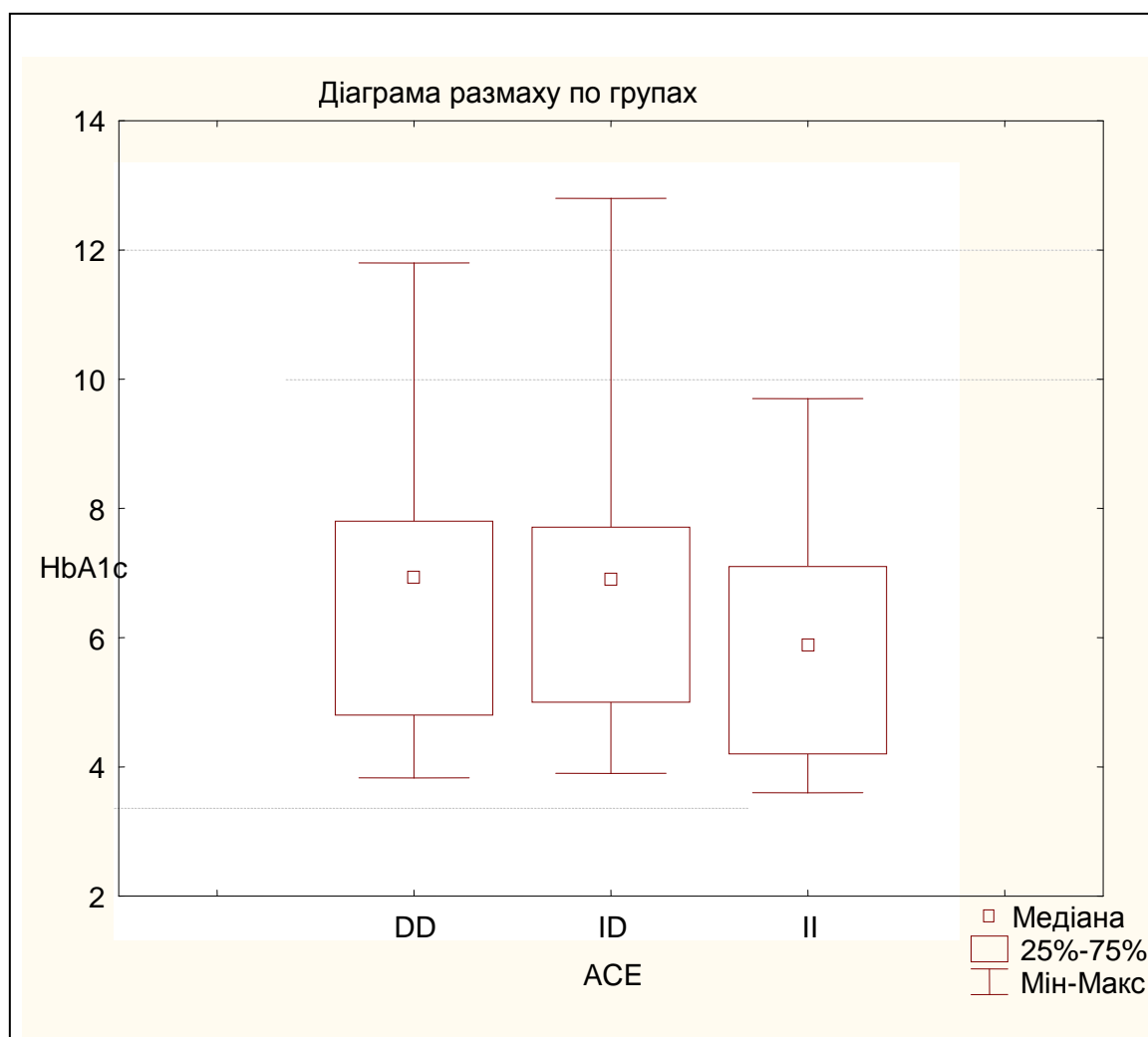
#### Список опрацьованої літератури:

- Амбросова Т.Н. Роль порушень вуглеводного обміну та активності прозапальних цитокінів у розвитку артеріальної гіпертензії, асоційованої з ожирінням / Т.М. Амбросова, О.М. Ковальова, Т.В. Ащеулова // Український кардіологічний журнал. – 2009. - № 5. – С. 61-65.
- Шестакова М.В. Метаболічний синдром як вісник розвитку цукрового діабету 2 типу та серцево-судинних захворювань / М.В. Шестакова, С.А. Бутрова, О.Ю. Сухарева // Терапевтичний архів. – 2007. - № 10. – С. 5-8.
- Корнєєва О.М. Патогенетичні взаємозв'язки артеріальної гіпертензії та інсулінорезистентності / О.М. Корнєєва, О.М. Драпкіна // Російський кардіологічний журнал. – 2006. - № 5 (61). – С. 100-103.
- Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes / S. Lehto, T. Ronnemaa, K. Pyorala [et al.] // 1996. – 27. – P. 63-68.
- Sowers J.R. Treatment of cardiovascular and renal risk factors in the diabetic

- hypertensive / J.R. Sowers, S. Haffner // Hypertension. – 2002. – 40. – P. 781-788.
6. Sameer N.S. Pathogenesis of Hypertension in Diabetes / N.S. Sameer, F.A. El-Atat, J.R. Sowers // Rev End Metab Dis. - 2004. - 5. – P. 221-225.
  7. Associations between hypertension and genes in the renin-angiotensin system / X. Zhu, Y.P. Chang, D. Yan [ et al.] // Hypertension. - 2003. - 41. – P. 1027-34.
  8. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti – Rosei [ et al.] // J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121 – 2158.
  9. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO / IDF Consultation. Geneva, World Health Org., 2006.
  10. Follow – up report on the diagnosis of diabetes mellitus / S. Genuth, K.G. Alberti, P. Bennett, [et al.] // Diabetes Care. – 2003. – 26. – P. 3160 – 3167.



**Рис. 1.** Коробчаті графіки рівню інсуліну у хворих на артеріальну гіпертензію в залежності від генотипу при дослідженні поліморфізму I/D гену АПФ.



**Рис. 2.** Коробчаті графіки HbA<sub>1c</sub> у хворих на артеріальну гіпертензію в залежності від генотипу при дослідженні поліморфізму I/D гену АПФ.

**ГЛЮКОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ПОЛИМОРФИЗМ I/D ГЕНА  
АНГИОТЕНЗИН-КОНВЕРТИРУЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У БОЛЬНЫХ НА АРТЕРИАЛЬНУЮ  
ГИПЕРТЕНЗИЮ И ИМЕЮЩИХ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА**

*Кулікова М. В., Ащеулова Т. В.*

*Харьковский национальный медицинский университет  
пр. Ленина, 4, 61022, Харьков, Украина*

Целью нашего исследования было изучение показателей углеводного обмена и определение полиморфизма I/D гена АПФ у больных на артериальную гипертензию, которая ассоциирована с сахарным диабетом 2 типа.

Обследовано 130 пациентов с АГ, которых было поделено на две группы, зависимо от присутствия у них СД 2 типа.

В ходе работы установлено, что основное количество пациентов обеих групп являются носителями D-аллеля гена АПФ (больные с DD и ID генотипами).

Пациенты с АГ и неблагоприятными генотипами DD и ID характеризовались заметным ухудшением показателей углеводного обмена - инсулина и HbA<sub>1c</sub>. Это может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе развития последующего СД 2 типа при наличии носителя D-аллеля гена АПФ.

Присутствие генотипа ID ассоциировалось с увеличением показателей массы тела и уровней артериального давления.

Установлены действительные расхождения между показателями САД, ДАД, ИМТ, и инсулина у больных 2 группы с проявлением генотипа ID подтверждают взаимноусложняющий характер течения АГ, которая ассоциируется с СД 2 типа.

**Ключевые слова:** углеводный обмен, полиморфизм гена, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, генотип.

**GLUCOSE METABOLISM CHARACTERISTICS AND THE I/D GENE POLYMORPHISM  
OF THE ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME  
IN THE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION  
ACCOMPANYING WITH A TYPE II DIABETES MELLITUS**

*Kulikova M. V., Ascheulova T. V.*

*Kharkiv National Medical University  
4, Lenin Avenue, 61022, Kharkiv, Ukraine*

The article is devoted to study carbohydrate metabolism characteristics and identify the I/D gene polymorphism of the angiotensin-converting enzyme in the patients with arterial hypertension. This arterial hypertension is accompanied with a type II diabetes mellitus.

We examined 103 patients with arterial hypertension; they were randomized into two groups distinguishing either they preserve or not the type II diabetes mellitus.

During the research we have figured out that the majority of patients from the both groups were the carriers of D-allele angiotensin-converting enzyme gene (the patients with DD and ID genotypes).

The patients with arterial hypertension and unfavorable DD and ID genotypes had significant worsening of carbohydrate metabolism characteristics, such as insulin and HbA<sub>1c</sub>. It can be regarded as the proof of a bad prognosis about possible the type II diabetes mellitus development if the D-allele angiotensin-converting enzyme gene is carried.

Existence of ID genotype caused body-weight and arterial pressure increasing.

We have pointed out essential differences among systolic pressure, diastolic pressure, body-weight index and insulin in the patients from the 2<sup>nd</sup> group (the subgroup with a manifestation of ID genotype). These proved the complicated character of arterial hypertension course, which was accompanied with the type II diabetes mellitus.

**Key words:** carbohydrate metabolism, gene polymorphism, arterial hypertension, type II diabetes mellitus, genotype.