

Исабаева Д.И.

ДИАБЕТТИК НЕФРОПАТИЯ ЖАНА ПОЛИМОРФИЗМ МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗА ГЕНИНИН РОЛУ (адабияттын сереби)

Исабаева Д.И.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ И РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ В ЕЕ ВОЗНИКНОВЕНИИ (обзор литературы)

D.I. Isabaeva

DIABETIC NEPHROPATHY AND THE ROLE OF POLYMORPHISM OF THE ETHYLENTETRAHYDROPHOLATREDUCTASE GENE IN ITS APPEARANCE (review of literature)

УДК: 616.379 – 008.64: 616.61]:575

Бул макалада дүйнө жүзү боюнча өсүп жаткан кант диабетинин 2-тибиндеги диабеттик нефропатиянын көйгөйлөрү адабияттардагы маалыматтардын негизинде берилди. Кант диабетинин 2-тиби дүйнө жүзүндө коомдук саламаттык сактоонун көйгөйү жана оорунун жана өлүмдүн негизги себеби болуп саналат. Кант диабетинин 2-тиби чоң жана кичине кан тамырлардын кыйындыгы менен байланыштырылган. Диабеттик нефропатия абдан олуттуу кыйындоонун бири, болжол менен 40% бейтаптарда пайда болот жана дүйнө жүзүндө өнөкөт бөйрөк оорунун негизги себеби болуп саналат. Андан башка жалпы кабыл алынган өзгөрүүлөр турган (артериялык гипертензия, тамеки чегүү, гиперлипидемия, кан айлануу системасынын өзгөрүүлөрү) коркунуч факторлору, ошондой эле өзгөрүлбөс (раса, генетикалык маалымат) факторлору оорунун жогорку албастыгына салым кошуу сыяктуу болуп каралат. Диабеттик нефропатия кант диабетинин эң кооптуу кабылдоолорунун бири болуп эсептелет. Татаалдануулардын өрчүшү фенотиптик гана эмес, ошондой эле генотиптик да факторлор менен байланыш. Метилентетрагидрофолатредуктаза генинин C677T полиморфизминин кант диабетинин 2-тибиндеги диабеттик нефропатиясы менен байланышы каралды. Кант диабетинин 2-тибиндеги диабеттик нефропатиянын эрте дарт аныктоо, өз учурунда дарылоо жана акырындатуу үчүн бул полиморфизмди изилдөөнүн керектиги аныкталды.

Негизги сөздөр: кант диабет, диабеттик нефропатия, популяция, ген, полиморфизм, метилентетрагидрофолатредуктаза, гомоцистеин.

На основании литературных сведений в статье изложена проблема диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа, растущая быстрыми темпами во всем мире. Сахарный диабет 2 типа является проблемой общественного здравоохранения во всем мире и важной причиной заболеваемости и смертности. Сахарный диабет 2 типа связан с микрососудистыми и макрососудистыми осложнениями. Диабетическая

нефропатия одна из наиболее серьезных осложнений, которая развивается примерно у 40% пациентов, страдающих сахарным диабетом и является основной причиной хронической болезни почек во всем мире. Помимо общепринятых модифицируемых (артериальная гипертензия, курение, гиперлипидемия, гемодинамические изменения) факторов риска, немодифицируемые (раса, генетический фон) факторы также широко рассматриваются как способствующие высокой восприимчивости к этому заболеванию. Развитие осложнений обусловлено не только фенотипическими, но и генотипическими факторами. Рассмотрена связь C677T полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы с диабетической нефропатией при сахарном диабете 2 типа. Определена важность выявления данного полиморфизма для ранней диагностики, своевременного лечения и замедления прогрессирования диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, популяция, ген, полиморфизм, метилентетрагидрофолатредуктаза, гомоцистеин.

The article outlines the problem of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus, which is growing at a rapid pace throughout the world. Type 2 diabetes mellitus is a public health concern worldwide and an important cause of morbidity and mortality. Type 2 diabetes mellitus is associated with microvascular and macrovascular complications. Diabetic nephropathy is one of the most serious complications that develops in about 40% of patients with diabetes, and is the leading cause of chronic kidney disease worldwide. Besides conventional modifiable (hypertension, smoking, hyperlipidemia, hemodynamic changes) risk factors, non-modifiable (race, genetic background) factors are also widely considered to contribute to an inherent susceptibility to this disease. Diabetic nephropathy is one of the most serious complications of diabetes mellitus. The development of complications is due not only to phenotypic, but also to genotypic factors. The relationship of C677T polymorphism of the gene of methylenetetrahydrofolatereductase with diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus is considered. The importance of detecting this polymorphism

for early diagnosis, timely treatment and slowing the progression of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes has been determined.

Key words: *diabetes mellitus, diabetic nephropathy, population, gene, polymorphism, methylenetetrahydrofolate reductase, homocysteine.*

Введение. Сахарный диабет (СД) по-прежнему остается эпидемией во всем мире, которая относится к неинфекционным заболеваниям, являющимися основной причиной нетрудоспособности, заболеваемости и преждевременной смертности населения во всем мире. Ежегодная смертность от СД составляет более 36 миллионов человек (63% от глобальной смертности), из них более 14 миллионов умирают в возрасте от 30 до 70 лет (WHO) [1].

По данным International Diabetes Federation (IDF) [2,3], число больных СД к 2045 году увеличится на 48%, по сравнению с 2017 годом (626 млн. и 425 млн. соответственно). Из них 438 млн. составят больные в возрасте 20-64 лет. Кыргызская Республика не является исключением по заболеваемости СД. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), за 2016 год в Кыргызстане с численностью населения 5 940 000, распространенность СД и факторов риска на 100 000 населения составили: СД - 8,6%; избыточный вес - 44,5%; ожирение 13,3%; недостаточная физическая активность - 12,3% [4].

При этом, считается, что у около 200 миллионов человек СД не диагностируется своевременно, поэтому эта группа пациентов более подвержена высокому риску развития микро-и макроангиопатии, таких как – хроническая почечная недостаточность (ХПН), слепота, диабетическая стопа, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Результатом их возникновения являются снижение качества жизни и высокая смертность.

Одним из наиболее часто встречающихся осложнений СД является диабетическая нефропатия (ДН). И в последние годы актуальной проблемой медицинской науки становится поиск генетических маркеров данной патологии [5,6]. При этом, особое внимание ведущих мировых ученых уделяется определению и роли гомоцистеина при СД. Гомоцистеин – это серо-содержащая аминокислота, которая образуется в результате метаболизма метионина [7], вызывающая окислительное повреждение эндотелия в результате связывания гомоцистеина с оксидом азота и формирование S-нитрозогомоцистеина, который не может оказывать вазодилатирующий эффект. Кроме того, повышает активность матриксных металлопротеиназ, которые уменьшают соотношение между эластином и коллагеном в сосудистой стенке, при этом происходит негативное влияние на её эластичность и стимуляция экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что может являться одним из патогенетических механизмов прогрессирования ДН [8].

Необходимо отметить, что важную роль в регуляции уровня гомоцистеина играет фермент метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), кодируемый геном МТГФР. Ген МТГФР расположен на коротком плече первой хромосомы (1p36.3). В гене МТГФР обнаружен ряд полиморфизмов, связанных с единичными нуклеотидными заменами [9]. Наиболее значимым и изученным полиморфизмом гена МТГФР, влияющим на активность фермента МТГФР является С677Т. Считается, что его распространенность зависит от места проживания и этнической принадлежности. Полиморфный локус С677Т гена МТГФР возникает в том случае, когда нуклеотид цитозина заменяется на тимидин (позиция 6771 хромосомы в 6 экзоне) приводящий замене аланина (Ala) на валин (Val) в кодоне 222 аминокислотной последовательности белка МТГФР. Фермент МТГФР, у которого в позиции 222 аминокислота аланин заменена на валин, нестабилен при 37°C и менее активен [10]. В результате нарушения фермента МТГФР наступает гипергомоцистеинемия (ГГ) – избыточное накопление гомоцистеина в плазме крови.

Ряд проведенных исследований показали, что ГГ является независимым фактором риска атеросклероза и атеротромбоза (не зависимым от гиперлипидемии, гипертензии, СД и т.д.) и имеет выраженный атерогенный и тромбофилический эффект. Соединения продуктов гомоцистеина повреждают эндотелий и оголяют гладкомышечные клетки и субэндотелиальный матрикс. Кроме того, гомоцистеин, является мощным мутагеном для гладкомышечных клеток, тем самым инициирует наступление атеросклероза благодаря прогрессирования пролиферации гладкомышечных клеток [11,12].

Как показывают результаты исследования, проведенные G.Hasegawa et al. [13], наличие генотипа С677Т увеличивает риск развития макроангиопатий у пациентов СД 2 типа с поражением почек. При этом, по данным J. Sun et al. [14], аллель Т полиморфизма гена МТГФР

встречается чаще у больных СД с наличием ДН, чем без нее.

Работа, проведенная египетскими учеными [15], также выявила, что мутация С677Т в гене МТГФР среди египетских пациентов является predisposing фактором риска развития ДН при СД 2 типа.

Данные мета-анализа, проведенного E. Zintzaras et al. [16], показывают, что С677Т полиморфизма гена МТГФР у больных СД 2 типа среди европейцев и населения Восточной Азии способствует predisposing к ДН. Выявлена ассоциация гомозиготности по аллели Т с увеличением риска ДН по сравнению с генотипом СС.

При этом, изучение генетических особенностей пациентов с СД 2 типа, получающих гемодиализную терапию, исследователями A. Soares, et al., показало, что у больных с полиморфизмом С677Т уже в более раннем возрасте возникает потребность в гемодиализе [17].

В ряде работ, изучаемых у арабских жителей Ливана представлен результат анализа влияния С677Т полиморфизма гена МТГФР на развитие ДН. Авторы обнаружили, что у пациентов СД с ДН часто встречается генотип 677ТТ по сравнению с больными без нее [18].

Клиническое исследование, проведенное в Китае [19], также подтверждает связь полиморфизма МТГФР С677Т с развитием ДН.

D. Wang (2017), изучив ассоциацию полиморфизмов МТГФР С677Т и А1298С с развитием ДН при СД 2 типа и их взаимодействие с факторами окружающей среды у китайской популяции, выявил, что полиморфизм МТГФР С677Т может влиять на развитие ДН при СД 2 типа. В свою очередь, H. Wang et al. [20] отразили в своих работах ассоциацию повышения уровня гомоцистеина с уменьшением скорости клубочковой фильтрации и прогрессированием альбуминурии.

Хотя, при изучении корреляции между полиморфизмом МТГФР С677Т и микроальбуминурией у хорватских пациентов СД 2 типа с ДН и без нее [21] не было обнаружено статистически значимой разницы в распределении аллелей между этими двумя группами пациентов ($p = 0,788$).

Результаты исследования, проведенного S. Movva et al. также не выявили влияния полиморфизма С677Т на развитие ДН. Тем не менее, было обнаружено, что этот ген чаще встречается у пациентов с СД 2 типа, чем без нее, независимо от наличия ХПН [22].

Научная работа Ravindra K. [23] была посвящена изучению связи полиморфизма гена I/D ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и С677Т полиморфизма гена МТГФР у пациентов СД 2 типа с развитием ДН. При этом не было выявлено значимой связи полиморфизма АПФ I

/ D с ДН в генотипических, аллельных, доминантных и рецессивных моделях, но отмечено, что полиморфизм МТГФР С677Т играет значительную роль в predisposing к развитию ХПН при СД.

Учитывая, что в последние годы многие научные работы доказывают корреляцию между мутацией С677Т в гене МТГФР и ДН, для их подтверждения был проведен мета-анализ 15 исследований в азиатских популяциях [24]. Полученные результаты подтверждают наличие достоверной связи развития ДН с полиморфизмом МТГФР С677Т в азиатских популяциях при СД 2 типа.

Изучение С677Т полиморфизма гена МТГФР проводилось и в кыргызской этнической группе. В частности, в работе Молдокеевой Ч.Б. (2011) показана взаимосвязь С677Т полиморфизма гена МТГФР с инсулинорезистентностью (ИР) и компонентами метаболического синдрома (МС) [25]. Но, взаимосвязи между С677Т полиморфизмом гена МТГФР с коронарной болезнью сердца и с атеросклеротическим поражением сонных артерий выявлено не было.

Таким образом, как показывают литературные данные, все исследователи отмечают важность определения полиморфизма гена МТГФР в различных популяциях при СД.

На основании изученных литературных данных можно сделать следующие выводы:

1. Заболеваемость СД не имеет тенденции к снижению, а наоборот характеризуется ростом во всех странах мира, в том числе и в Кыргызской Республике.
2. Одним из наиболее грозных осложнений СД является ДН.
3. Полиморфизм гена МТГФР имеет особое влияние на развитие ДН и ее прогрессирование.
4. В кыргызской этнической группе выявлена взаимосвязь С677Т полиморфизма гена МТГФР с ИР и компонентами МС, но не изучена частота его встречаемости среди кыргызской популяции при СД 2 типа, осложненном ДН.

Литература:

1. World Health Statistics (WHO), 2013.
2. IDF Diabetes Atlas, 8thed. International Diabetes Federation, 2017. - 150p.
3. International Diabetes Federation. Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care, 2017. www.idf.org/managing-type2-diabetes.
4. <http://www.who.int/diabetes/country-profiles/ru/>
5. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения. Журнал «Сахарный диабет». - 2011. - №1. - С.81-87.
6. Coll-de-Tuero G. Chronic kidney disease in the type 2 diabetic patients: prevalence and associated variables in a random sample of 2642 patients of a Mediterranean area. BMC Nephrology. - 2012. - №13. - P. 87-95.

7. Cabarcapa V. Determining the relationship between homocysteinemia and biomarkers of inflammation, oxidative stress and functional kidney status in patients with diabetic nephropathy [Text] / V. Cabarcapa, M. Deric, Z. Stosic / J. Med. Biochem. - 2013. - №32. - P. 131-139.
8. Rahimi, M. Synergistic effects of the MTHFR C677T and A1298C polymorphisms on the increased risk of micro- and macro-albuminuria and progression of diabetic nephropathy among Iranians with type 2 diabetes mellitus [Text] / [M. Rahimi, A. Hasanyand, Z. Rahimi et al.] // Clinical Biochemistry. - 2010. - Vol. 43. - P. 1333-1339.
9. Trabetti, E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardiocerebrovascular risk [Text] / E. Trabetti // J. Appl. Genet. - 2008. - Vol. 49(3). - P. 267-282.
10. Liew S.-C. Gupta E.D. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases // European Journal of Medical Genetics. 2015. - №58. - P. 1-10.
11. Фетисова, И.Н. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека [Текст] / [И.Н. Фетисова, А.С. Добролюбов, М.А. Липин, и соавт.] // Вестник новых медицинских технологий. - 2007. - Т.Х, №1. С. 71-74.
12. Stuppia, L. The methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism and male infertility in Italy [Text] / L. Stuppia, V. Gatta, O. Scarcioia et al. // Endocrinol. Invest. - 2003. - Vol. 26. - №7. - P. 620-622.
13. Hasegawa, G. The Association Between End-Stage Diabetic Nephropathy and Methylenetetrahydrofolate Reductase Genotype with Macroangiopathy in Type 2 Diabetes Mellitus [Text] / [G. Hasegawa, H. Obayashi, K. Kamiuci et al.] // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. - 2003. - №111. - P. 132-138.
14. Sun, J. Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients [Text] / [J. Sun, Y. Xu, Y. Zhu et al.] // Diabetes Research and Clinical Practice. - 2004. - №64. - P. 185-190.
15. Sharaf, S. M. Methylenetetrahydrofolate Reductase (Mthfr C677t) Gene Polymorphism Effect on Development Of Diabetic Nephropathy in Egyptian Patients with Type 2 Diabetes Mellitus L. [Text] / S.M. Sharaf, H.H. Gawish, E.M. Elsherbiny // Life Sci J. - 2012. - №9(2). - P. 874 -880.
16. Zintzaras, E. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a risk factor for diabetic nephropathy: a meta-analysis [Text] / [E.Zintzaras, K.Uhlig, G.Koukoulis et al.] // J. Hum. Genet. - 2007. - №52. - P. 881-890.
17. Soares, A. Plasma Total Homocysteine Levels and Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus [Text] / [A. Soares, A. Fernandes, J. Cardoso et al.] // Pathophysiol. Haemost. Thromb. - 2009. - №36. - P. 275-281.
18. Nemr R. Differential contribution of MTHFR C677T variant to the risk of diabetic nephropathy in Lebanese and Bahraini Arabs [Text] / [R. Nemr, R. Salman, L. Jawad et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. - 2010. - №48 (8). - P. 1091-1094.
19. Wang, D. Association of MTHFR C677T and A1298C polymorphisms with the development of type 2 diabetic nephropathy and their interaction with environmental factors [Text] / [D. Wang, L. Bai, Q.Zhai et al.] // Int J Clin Exp Pathol. - 2017. - №10 (3). - P. 3778-3785.
20. Wang, H. Association between plasma homocysteine and progression of early nephropathy in type 2 diabetic patients [Text] / [H.Wang, K.Cui, K.Xu. et al.] // Int. J.Clin. Exp. Med. - 2015. - №Vol. 8(7). - P. 11174 - 11180.
21. Nives G.T. The Relationship between Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Gene Polymorphism and Diabetic Nephropathy in Croatian Type 2 Diabetic Patients [Text] / [G.Nives T., M.Srecko, B.Velimir et al.] // Coll. Antropol. 37. - 2013. - №3. - P. 789-793.
22. Movva, S. et al. Association of Methylene Tetrahydrofolate Reductase C677T Genotype with Type 2 Diabetes Mellitus Patients With and Without Renal Complications [Text] / [S. Movva, R. Alluri, S. Venkatasubramanian et al.] // Genetic Testing and Molecular Biomarkers. - 2011. - №15 (4). - P. 257-261.
23. Ravindra, K. Genetic Predisposition for Development of Nephropathy in Type 2 Diabetes [Text] / K. Ravindra, K. Raj, A. Sarita // Mellitus. Biochem Genet. - 2013. - №51. - P. 865-875.
24. Haiyan, Ch. MTHFR gene C677T polymorphism and type 2 diabetic nephropathy in Asian populations: a meta-analysis [Text] / [Ch. Haiyan, W. Fang, W. Lihua et al.] // Int J Clin Exp Med. - 2015. - №8 (3). - P. 3662-3670.
25. Молдокеева, Ч. Б. Сравнение различных критериев метаболического синдрома и абдоминального ожирения в кыргызской этнической группе и взаимосвязь C677T полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы с инсулинорезистентностью и компонентами метаболического синдрома [Текст] / Ч. Б. Молдокеева: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Бишкек. - 2011. - 25с.

Рецензент: к.м.н., доцент Исакова Г.Б.