

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

*На правах рукописи*

**УЛЬВИЯ АХМЕД кызы АХМЕДОВА**

**ОЦЕНКА РОЛИ РАННИХ ПРЕДИКТОРОВ РАЗВИТИЯ  
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ  
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА У  
АЗЕРБАЙДЖАНЦЕВ**

3216.01 – Эндокринология

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание учёной степени  
доктора философии по медицине

Баку – 2018

Работа выполнена на кафедре терапии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А.Алиева и в Республиканском эндокринологическом центре.

**Научный руководитель:**

доктор философии  
по медицине, доцент

**Зиба-беим Гулам кызы Ахмедова**

**Научный консультант:**

доктор наук по медицине,  
профессор

**Фуад Зюльфигар оглы Сардарлы**

**Официальные оппоненты:**

доктор наук по медицине  
доктор философии по медицине

**Тофик Вахид оглы Мехтиев**  
**Рауф Камил оглы Джаббаров**

**Ведущее учреждение:** Национальный центр исследования диабета (Грузия, Тбилиси)

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_ ч. на заседании Диссертационного совета D.03.012 при Азербайджанском медицинском университете

Адрес: AZ 1022, г.Баку, ул. А.Гасымзаде,14 (конференц-зал)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского медицинского университета.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь  
диссертационного  
совета D 03.012  
доктор наук по медицине

**Наиля Гасан кызы Султанова**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одним из самых распространенных заболеваний нашего времени. В Азербайджанской Республике, как и во всех странах мира, отмечаются высокие темпы роста заболеваемости СД2 [Мамедгасанов Р.М., Мустафаева А.Г., 2008; Мамедгасанов Р.М., Мирзазаде М.В., 2010; Ахмедова З.Г., 2012].

Основной причиной инвалидизации и смертности больных СД является развитие осложнений [Хамнуева Л.Ю. и соавт., 2011; Шестакова М.В. и соавт., 2011; Левит Ш. и соавт., 2013; Amer. Diab. Assoc., 2011; Coll-de-Tuero G. et al., 2012]. Одним из серьезных осложнений СД является диабетическая нефропатия (ДНФ), для которой характерно развитие диффузного или узелкового гломерулосклероза, что ведет к снижению фильтрационной способности почек. Частота ДНФ при СД2, по различным данным, составляет 20-30% [Агаев М.М., 2007; Савельева С.А. и соавт., 2010], а риск развития хронической почечной недостаточности (ХПН) при этой форме СД в 25 раз выше по сравнению с лицами без диабета [O'Hare A.M. et al., 2011; KDOQI Clinical Practice Guideline, 2012]. ДНФ является одной из основных причин ХПН во многих странах мира [Агаев М.М., 2007; Tervaert T.W.C. et al., 2010; Kidney Disease, 2013].

В патогенезе поражения почек у больных СД2 гипергликемию традиционно рассматривали как ведущий фактор развития ДНФ. Наряду с этим, в последние годы получены данные, доказывающие роль ожирения как предрасполагающего фактора в патогенезе поражения почек; помимо этого, результаты ряда экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что ожирение вносит собственный вклад в развитие ДНФ при СД2 [Савельева С.А., 2011; Association Between Plasma Triglycerides. A Global Case-Control Study, 2014]. Жировая ткань характеризуется высокой гормональной активностью. Она выделяет биологически активные вещества, такие как лептин и адипонектин, непосредственно участвующие в развитии поражения органов-мишеней независимо от имеющихся отклонений углеводного обмена [Савельева С.А. и соавт., 2009; Kozłowska L. et al., 2010]. Однако патогенетические механизмы влияния этих гормонов на функцию почек изучены недостаточно.

Исследованиями последних лет доказана ведущая роль в развитии ДНФ таких взаимосвязанных факторов, как высокий уровень глюкозы

в крови (гипергликемия), высокое артериальное давление (артериальная гипертензия), высокий уровень липидов крови – холестерина и триглицеридов (гиперлипидемия) [Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., 2009; Скворцов В.В., Тумаренко А.В., 2011; Вельков В.В., 2013; Boer I. et al., 2007].

В настоящее время в развитии СД2 наибольшее значение придается генетическому фактору. Однако окончательно генетический дефект, ответственный за развитие СД2 не расшифрован, не изучены генетические особенности углеводного и жирового обмена у больных с ДНФ при СД2, недостаточно изучена взаимосвязь поражения почек с генетическими маркерами нарушения углеводного и жирового обмена. Поиск новых факторов риска развития ДНФ является весьма необходимым.

**Целью исследования** явилось изучение полиморфизма генов-кандидатов, кодирующих вазоактивные гормоны и провоспалительные факторы и оценка их патогенетической существенности в формировании нефросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа среди азербайджанцев.

**Задачи исследования:**

1. Провести сравнительную характеристику метаболических, генетических показателей у лиц с СД2 с диабетической нефропатией и без нефропатии;
2. Изучить распространение полиморфизмов генов вазоактивных гормонов лептин, адипонектин и ядерный активатор пролиферации пероксисом гамма у больных СД2+ДНФ и СД2 без ДНФ;
3. Изучить ассоциацию однонуклеотидных полиморфизмов генов лептин, адипонектин, ядерного активатора пролиферации пероксисом гамма с метаболическими и клиническими проявлениями у больных СД2;
4. Изучить роль регуляторов процессов воспаления вч.СРБ и ФНО- $\alpha$  в формировании диабетического гломерулосклероза у пациентов СД2.

**Научная новизна.**

- У азербайджанцев проведено комплексное клиничко-лабораторное и генетическое обследование пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией и без нефропатии с применением молекулярно-биологической технологии (масс-спектрометрия).

- У азербайджанцев проведено исследование полиморфизма генов лептина, адипонектина, фактора некроза опухоли и ядерного активатора пролиферации пероксисом гамма.
- Установлена ассоциация генотипов, ответственных за нарушение липидного и углеводного обмена с артериальной гипертензией, протеинурией, скоростью почечной клубочковой фильтрацией, показателями липидограммы.
- Доказана целесообразность включения в комплекс диагностических мероприятий определение генотипов генов-кандидатов нарушения липидного и углеводного обмена, как ранних предикторов образования хронической болезни почек у лиц с СД2.

#### **Практическая значимость.**

Разработка методических рекомендаций по улучшению образа жизни больных СД 2 типа может быть использована широким кругом врачей для профилактики ХБП у лиц с СД.

Данные проведенного молекулярно-генетического исследования больных СД2 типа могут быть использованы для формирования группы риска по развитию атерогенных дислипидемий, для проведения своевременных профилактических и лечебных мероприятий.

Результаты проведенных исследований вносят свой вклад в представление молекулярно-генетических основ нефропатии в Азербайджане.

Определение взаимодействия генов-кандидатов генов лептина, адипонектина, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , PPAR $\gamma$  помогут найти группы больных подверженных к развитию нефропатии.

Поиск генетических предикторов ДНФ создает возможность клиницистам формировать группы риска, как самого заболевания, так и его осложнений, а также дает возможность ранней диагностики и определения индивидуального прогноза (до клинической манифестации заболеваний).

#### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. У больных с хронической болезнью почек и СД2 типа протеинурия коррелирует с ожирением. Увеличение веса, высокий ИМТ как детерминанта проявления неспецифического субклинического воспаления, содействует развитию хронической болезни почек у лиц с СД2 типа.
2. Увеличение высокочувствительного СРБ в крови у лиц с СД2 типа с ДНФ коррелирует с гипергликемией и гипофильтрацией. Выявлена ассоциация воспаления с метаболическими нарушениями.

3. Распределение генотипов и ассоциация генотипов полиморфизмов генов пероксисом гамма, лептина, гена ФНО- $\alpha$  и адипонектина с показателями углеводного, жирового обменов, гемодинамикой почек и воспалительным маркером у больных СД2 типа позволяет определить группы риска с вероятностью проявления хронической почечной болезнью

**Внедрение в практику.** Результаты исследования внедрены в клиническую практику Республиканской клинической больницы им. акад. Мир-Касимова, Республиканского эндокринологического центра и в учебный процесс кафедры терапии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А.Алиева.

#### **Связь диссертации с проблемным планом медицинских наук**

Диссертационная работа является частью тематического плана научно-исследовательской работы по лечению и профилактике Сахарного диабета института усовершенствования врачей им. А.Алиева, который входит в тематический план Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики.

**Апробация работы.** Основные положения и фрагменты диссертационной работы доложены и обсуждены на: 1<sup>st</sup> Congress of the Turkish World Transplantation Society conjoined with the III International Kazakh-Turkish Nephrology Congress (Astana, Kazakhstan, 2015); Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası (AMEA) Gənc Alimlər Forumu (Bakı, 2015).

Первичное обсуждение диссертации проведено на заседании научно-методической конференции кафедры терапии АзГИУВ им. А.Алиева на малом ученом совете 09.12.2016 (протокол №5). Апробация диссертации проведена на научном семинаре Диссертационного совета D.03.012 при Азербайджанском медицинском университете 13.12.2017 (протокол № 10).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, из которых 8 статей (в том числе 1 – за рубежом), 5 тезисов.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 141 странице компьютерного текста и включает введение, обзор литературы, две главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, указатель литературы, содержащий 199 источников (9 - азербайджанских, 190 иностранных). Иллюстративный материал представлен 27 таблицами и 11 рисунками.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 107 человек в возрасте от 40 до 81 лет, средний возраст составил  $63,5 \pm 6,12$  лет. Мужчин было - 53 (49,5%), женщин - 54 (50,5%). Обследованные были разделены на 2 группы: в I группу были включены 72 (67,3%) пациента, страдающие СД2 и ДНФ, во II группу - 35 (32,7%) больные с СД2 типа без ДНФ. Больные с СД2 без ДНФ составили контрольную группу. Длительность СД2 была от 1 года до 22 лет.

При подборе больных в исследование учитывали следующие критерии включения и исключения.

Критериями включения были: сахарный диабет 2 типа, диабетическая нефропатия; пол: мужчины и женщины; возраст 35-80 лет; национальность: азербайджанская. Принадлежность к азербайджанской национальности считали, если родители и бабушка с дедушкой были азербайджанцами.

Критерии исключения: наличие сахарного диабета 1 типа; первичные заболевания почек (хронический гломерулонефрит, мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, аномалии развития почек и другие); симптоматическая гипертензия; хроническая сердечная недостаточность.

В работе использовано стандартное комплексное клиничко-лабораторное обследование, включающее в себя сбор анамнеза, физикальный осмотр больного, лабораторные и генетические исследования.

Расчет индекса массы тела (ИМТ) проводили по формуле Кетле. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) сыворотки крови определяли прямым фотометрическим методом, с помощью набора Glycohemoglobin (HbA1c liquidirect) (Human GmbH, Германия). С-реактивный белок (СРБ) определяли набором-ИМУ-ЛА-ТЕСТ фирмы PLIVA Lachema Diagnostika s.r.o. (Москва, Россия). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по формуле Кокрофта-Голта (D.W. Cockcroft, M.H. Gault, 1976 г.). Исследование общего холестерина (ОХ), ЛПВП, ЛПНП и ТГ и проводилось на биохимическом многоканальном анализаторе «Konelab-20» (Финляндия) с использованием реактивов фирмы Human (Германия) и ThermoScientific (Финляндия). Молекулярно-генетическое исследование полиморфных вариантов гена активатора пролиферации пероксисом PPAR $\gamma$ 2 Pro12Ala (rs1801282), гена лептина Lep, (g65911626G>A) (rs7799039),

провоспалительного гена ФНО- $\alpha$  (c-233+8274C>T g.4682G>A) и гена адипонектина ADIPOQ (g.93054571A>G) (rs4994) проведено методом MALDI-TOF на аппарате масс-спектрометре фирмы Seguenon (США).

Для статистической обработки использовали стандартные методы описательной статистики (вычисление средних стандартных отклонений) и t-критерий Стьюдента. Данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение (average),  $SD$  – стандартное отклонение среднего (Standard Deviation). Различия считали достоверными при значении  $p < 0,05$ . Частоту встречаемости отдельных генотипов определяли как процентное отношение индивидов, несущих генотип, к общему числу обследованных в группе по формуле:  $f = n/N$ , где  $n$  – количество раз встречаемости генотипа,  $N$  – число обследованных. Для качественных данных определяли частоты встречаемости в %. Для вычисления силы ассоциации с заболеванием использовали показатель относительного риска (RR), вычисляемый по формуле В. Woolf (1995).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Клинико-лабораторные показатели обследованных групп больных**

Средний уровень HbA1c в крови пациентов I и II групп составил соответственно  $9,5 \pm 2,17\%$  и  $9,4 \pm 2,35\%$ . При сравнении уровня гликогемоглобина со степенями АГ у больных с СД2+ДНФ и СД2 без ДНФ нормальная величина HbA1c достоверно чаще отмечалась у больных I группы с 1 степенью АГ (в 4,4 раз,  $p < 0,01$ ), у пациентов II группы - при оптимальном, нормальном и высоком нормальном АД соответственно в 1,6 раз ( $p < 0,05$ ) и в 3,1 раз ( $p < 0,01$ ).

Сравнительный анализ, проведенный между больными I и II группами, имеющими высокий гликогемоглобин, позволил выявить достоверно частую встречаемость больных с СД2+ДНФ, лица с нарушением углеводного обмена достоверно чаще выявлены при 2 и 3 степени АГ, соответственно в 2,7 и в 2,0 раз ( $p < 0,01$ ).

Сравнительный анализ показателей гликогемоглобина и креатинина показал, что лишь у 9 мужчин и 14 женщин I группы высокий уровень HbA1c сопровождался повышенной концентрацией креатинина, а у 2 женщин на фоне высокого креатинина отмечался нормальный уровень HbA1c.



Согласно полученным нами данным, у пациентов с СД2+ДНФ (I группа) в 38,9% случаев значение САД было в пределах 140-159 мм. рт.ст. и ДАД - 90-99 мм рт.ст, что по классификации АД, рекомендованных Европейским обществом гипертензии (ESH) и Европейским обществом кардиологов (ESC) [138], трактуется как АГ 1-й степени. Также в этой группе, у 30,5% больных отмечалась АГ 3-й степени и в 26,4% случаев - АГ 2-й степени.

У пациентов с СД2 без ДНФ (II группа) также часто в 40,0% случаев определялась АГ 1-й степени. У 17,1% обследованных этой группы диагностировалось высокое нормальное АД (САД-130-139 мм. рт.ст. и ДАД - 80-90 мм. рт.ст.).

Оптимальное АД выявлено у 1 (1,4%) пациента с СД2+ДНФ и 2 (5,7%) - с СД2, причем в обеих группах у женщин.

Сравнительный межгрупповой анализ показал, что величина САД и ДАД, характерная для оптимального АД достоверно чаще отмечалась у обследованных II группы, что в среднем соответственно в 4,1 раз ( $p<0,01$ ) и 4,9 раз ( $p<0,001$ ) было выше показателей I группы. Показатель САД, характерный для нормального АД, достоверно чаще отмечался во II группе больных СД2, что в сравнении с показателями I группы было выше в 8,1 раз ( $p<0,001$ ) и 7,1 раз ( $p<0,001$ ), соответственно. Величина САД, соответствующая по классификации высоко нормальному, среди больных с СД2 без ДНФ превышала таковые в I группе в 12,2 раз ( $p<0,001$ ). Величина САД, соответствующая АГ 1-й степени у обследованных пациентов обеих групп определялась почти с одинаковой частотой, а показатель ДАД чаще встречался у пациентов II группы.

Следовательно, у пациентов СД2+ДНФ нарушение углеводного обмена было более выраженным.

Сравнительная оценка средних величин СКФ по группам обследования позволила установить, что у больных II группы в сравнении с I группой, достоверно чаще, причем как у мужчин (в 2,4 раз,  $p<0,05$ ), так у женщин (в 1,8 раз,  $p<0,05$ ), отмечались нормальные значения СКФ.

При сравнении числа больных со сниженной СКФ и повышенным гликогемоглобином в I и II группах обследования выявлена обратная корреляция между двумя этими показателями -  $r=-0,657$  и  $r=-0,702$  соответственно. В I группе количество женщин с повышенным гликогемоглобином и сниженной СКФ встречалось в 4,4 раз ( $p<0,001$ ), а мужчин - в 6,0 раз ( $p<0,001$ ) чаще. Можно предположить, что у

данных пациентов, т.е. у 1 женщины и 2-х мужчин во II группе в дальнейшем может развиваться ДНФ.

Из липидных показателей значительные изменения выявлены лишь в содержании ТГ в крови, средний уровень которого у больных обеих групп в сравнении с нормативным показателем был повышенным в 1,8 раз ( $p < 0,05$ ). Напротив, содержание ЛПВП в среднем было значительно снижено. Коэффициент атерогенности у лиц в I группе составил в среднем 2,07, во II группе - 1,85, что соответствовало нормативным величинам.

Среди больных с СД+ДНФ число лиц с повышенным уровнем гликогеоглобина и СРБ в 3,1 раз ( $p < 0,01$ ) выше, чем у больных с СД2. Анализ корреляционных отношений между СРБ и показателями липидного спектра выявил положительную связь с ОХ ( $r = 0,67$ ), с ТГ ( $r = 0,72$ ) у пациентов СД2+ДНФ и соответственно  $r = 0,70$  и  $r = 0,60$  у пациентов с СД2 типа, что свидетельствует о взаимном влиянии системного воспаления и метаболизма липидов.

Сравнительный анализ величин СРБ и СКФ показал, что сочетание СД2 и ДНФ углубляет патологические изменения. Об этом свидетельствует увеличение количества лиц в I группе с высоким содержанием СРБ и низкой СКФ, составившая 22,2%.

### **Результаты определения полиморфизма генов-кандидатов и их ассоциации с показателями углеводного и жирового обмена у больных сахарным диабетом типа 2, осложненного диабетической нефропатией**

Анализ распределения частоты генотипов полиморфизма генов-кандидатов выявил у больных с СД2+ДНФ частую встречаемость генотипа AG (62,5%) гена лептина, генотипа GG (100%) гена ФНО- $\alpha$ , генотипа AA (97,2%) гена адипонектина и генотипа CC (97,0%) полиморфного маркера Pro12Ala PPARG2 (табл.1). Проведенный анализ частоты встречаемости полиморфных вариантов гена лептина ( $g65911626G > A$ ) среди пациентов с СД2+ДНФ позволил установить большую частоту выявления генотипа AG (62,5%) и наименьшую - генотипа GG (16,7%). Во II группе больных с СД2 без ДНФ генотипы AG и AA встречались с одинаковой частотой - 40,0%, и меньше всех встречался генотип GG - 20,0%.

Сравнительный межгрупповой анализ частоты генотипов показал, что у больных I группы вариант генотипа AA встречался в 1,9 раз ( $p < 0,05$ ) реже, чем во II группе, генотип AG - в 1,6 раз ( $p < 0,05$ ) чаще. Процент носителей генотипа GG в обеих группах практически не

различался. Следовательно, для больных с СД2 в сочетании с ДНФ характерен генотип AG.

Таблица 1

Частота генотипов полиморфизма генов-кандидатов у обследованных групп больных в азербайджанской национальности

Генотипы	Группы обследования	
	I группа (n=72)	II группа (n=35)
<i>полиморфизм гена лептин (rs7799039)</i>		
AA	15 (20,8%)	14 (40,0%)*
AG	45 (62,5%)	14 (40,0%)*
GG	12 (16,7%)	7 (20,0%)
<i>полиморфизм гена ФНО-α (rs1800629)</i>		
GG	72 (100%)	31 (88,6%)
AG	-	4 (11,4%)
AA	-	-
<i>полиморфизм гена адипонектина (rs16861194)</i>		
AA	70 (97,2%)	32 (91,4%)
AG	2 (2,8%)	3 (8,6%)*
GG	-	-
<i>полиморфный маркер Pro12Ala гена PPARG2 (rs1801282)</i>		
CC	67 (93,0%)	33 (94,2%)
CG	5 (7,0%)	2 (5,8%)
GG	-	-

Прим.: \* – статистическая достоверность различий между группами (p<0,05-0,01)

При исследовании частот генотипов полиморфизма гена ФНО-α распределение оказалось следующим: у всех больных с СД2+ДНФ встречался лишь гомозиготный вариант полиморфизма этого гена - GG, у большинства пациентов с СД2 также встречался этот генотип - 88,6%, а в остальных 11,4% случаев в этой группе выявлен гетерозиготный вариант AG. Как видим, генотип AA у больных с СД2, также как и у пациентов I группы не встречался.

Из 3-х возможных генотипов полиморфного маркера адипонектина среди больных обследованных групп встречался генотип AA, причем с довольно высокой и почти одинаковой частотой. Гетерозиготный

вариант полиморфизма адипонектина AG выявлен лишь у больных с СД2+ДНФ и СД2-ДНФ, причем среди пациентов с СД2-ДНФ лица с этим генотипом встречались достоверно чаще (в 3,0 раз,  $p < 0,01$ ), чем среди обследованных с СД2+ДНФ. Гомозиготный вариант GG у больных обследованных групп не встречался.

Полиморфизм Pro12Ala, умеренно снижающий функцию гамма-рецептора, активируемый пролифераторами пероксисом (PPAR-gamma), является показателем снижения риска развития СД2. Распределение генотипов этого полиморфного маркера среди обследованных нами больных было следующим. Среди больных всех групп встречались лишь два типа генотипов - гомозиготный вариант CC и гетерозиготный вариант CG, с преобладанием первого. Частота пациентов-носителей генотипа CC среди больных с СД2+ДНФ и СД2-ДНФ практически не отличалась. Несколько иначе было с носительством генотипа CG. Минимальное количество пациентов с наличием этого генотипа выявлено среди больных с СД2-ДНФ - 5,7%, среди пациентов с СД2+ДНФ генотип CG встречался в 7,0% случаев. Как видим, сравнительно реже носители этого генотипа СД2, а при сочетании СД2+ДНФ этот генотип встречался у среднего числа лиц.

Таким образом, анализ распределения частоты генотипов полиморфизма генов-кандидатов выявил у больных с СД2+ДНФ частую встречаемость генотипа AG (62,5%) гена лептина, генотипа GG (100%) гена ФНО- $\alpha$ , генотипа AA (97,2%) гена адипонектина и генотипа CC (97,0%) полиморфного маркера Pro12Ala PPARG2.

Анализ ассоциации генотипов лептина с гипергликемией выявил, что в I группе с гипергликемией ассоциировался гетерозиготный генотип AG. Расчет относительного риска показал, что среди носителей генотипа AG с СД2 риск гипергликемии в 5,4 раза ( $p < 0,001$ ) выше, чем у носителей генотипов AA и GG.

При анализе частот генотипов полиморфного маркера лептина оказалось, что среди больных с нормальным и высоким значением СРБ в I группе чаще встречались носители генотипа AG, во II группе - число пациентов с генотипом AG и AA было одинаковым.

Анализ ассоциации генотипов лептина с высоким значением СРБ среди пациентов I группы выявил данную ассоциацию у носителей генотипа AA. Полученное значение относительного риска указывало на достоверную вероятность повышенного СРБ среди больных с СД2+ДНФ, являющихся носителями генотипа AA ( $p < 0,05$ ). С гиперлипидемией наиболее высокая ассоциация генотипов полиморфного

маркера лептина среди больных с СД2+ДНФ выявлена у носителей генотипа AG.

Проведенный анализ ассоциации полиморфизма гена ФНО- $\alpha$  позволил выявить достоверную связь избыточного веса и ожирения с носительством генотипа GG у пациентов I группы. Анализ ассоциации генотипа GG полиморфного маркера ФНО- $\alpha$  и СРБ показал отсутствие у больных СД2+ДНФ ассоциации данного генотипа с СРБ.

Больные с СД2 с ДНФ имеют лишь гомозиготный вариант GG полиморфизма ФНО- $\alpha$  и у носителей этого генотипа имеется высокий риск гипергликемии и гиперлипидемии (табл.2).

*Таблица 2*

*Ассоциация генотипов полиморфизма гена ФНО- $\alpha$  с параметрами липидного обмена у больных СД2 с ДНФ азербайджанской национальности*

Гено-тип	I группа (n=72)	II группа (n=35)	I группа (n=72)	II группа (n=35)	RR	P
<b><i>ОХ &lt; 6,0 ммоль/л</i></b>			<b><i>ОХ <math>\geq</math> 6,0 ммоль/л</i></b>			
GG	42 (58,3%)	20 (57,1%)	30 (41,7%)	11 (31,4%)	0,78	нд
AG	-	1 (2,8%)	-	3 (8,6%)	-	
<b><i>ТГ &lt; 1,71 ммоль/л</i></b>			<b><i>ТГ &gt; 1,71 ммоль/л</i></b>			
GG	3 (4,2%)	1 (2,8%)	69 (95,8%)*	30 (85,7%)	12,25	0,001
AG		-	-	4 (11,5%)		
<b><i>ЛПВП &gt; 1,5 ммоль/л</i></b>			<b><i>ЛПВП &lt; 1,5 ммоль/л</i></b>			
GG	10 (13,9%)	11 (31,4%)	62 (86,1%)*	20 (57,1%)	3,83	0,001
AG	-	1 (2,8%)	-	3 (8,6%)		
<b><i>ЛПНП &lt; 2,0 ммоль/л</i></b>			<b><i>ЛПНП &gt; 2,0 ммоль/л</i></b>			
GG	16 (22,2%)	8 (22,8%)	56 (77,8%)*	23 (65,7%)	2,44	0,01
AG	-	1 (2,8%)	-	3 (8,6%)		

Прим.: RR (Relative Risk) – относительный риск; \* – статистическая значимость различий в I группе между нормальным и высоким значением показателя

Повышение гликогемоглобина, снижение ЛПВП, а также повышение ЛПНП и ТГ ассоциировано с носительством этого генотипа среди больных СД2 с осложнением ДНФ.

При сравнении частот генотипов, изученного нами полиморфного маркера адипонектина, оказалось, что ИМТ не ассоциировано с носительством генотипа АА среди больных с СД2+ДНФ.

Среди пациентов I группы высокие значения ИМТ и гликогемоглобина ассоциированы с носительством генотипа АА полиморфного маркера адипонектина. Вероятность гипергликемии среди больных I группы, являющихся носителями гомозиготного генотипа АА в 1,1 раза выше, чем среди больных II группы - носителями данного генотипа. Вероятность избытка веса и ожирения у больных I группы, также как и во II группе выше у носителей этого генотипа (табл.3).

Таблица 3

*Ассоциация генотипов полиморфизма гена адипонектина с уровнем ИМТ, HbA1c и СРБ у больных СД2 с ДНФ в азербайджанской национальности*

Гено-тип	I группа (n=72)	II группа (n=35)	I группа (n=72)	II группа (n=35)	RR	p
<b>ИМТ&lt;25</b>			<b>ИМТ≥25</b>			
AA	6 (8,3%)	-	64 (88,9%)*	32 (91,4%)	8,43	0,001
AG	-	-	2 (2,8%)	3 (8,6%)		
<b>HbA1c &lt; 7,5%</b>			<b>HbA1c &gt; 7,5%</b>			
AA	11 (15,3%)	6 (17,2%)	59 (81,9%)*	26 (74,3%)	1,21	0,001
AG	-	1(2,8)	2 (2,8%)	2 (5,7%)		
<b>СРБ &lt; 5,0 мг/л</b>			<b>СРБ &gt; 5,0 мг/л</b>			
AA	42 (58,3%)	11 (31,4%)	28 (28,9%)	21 (60,0%)	0,76	нд
AG	-	1 (2,8%)	2(2,8%)	2 (5,7 %)		

Прим.: RR (Relative Risk) – относительный риск; \* – статистическая значимость различий в I группе между нормальным и высоким значением показателя

Таким образом, вероятность гипергликемии среди больных с СД2+ДНФ с генотипом AA выше, чем среди пациентов с СД2 без ДНФ. Особенно выражено это проявляется в силе ассоциации снижения ЛПВП и повышения ТГ и ЛПНП у носителей генотипа AA полиморфного маркера адипонектина g 93054571A>G.

При анализе ассоциации генотипов PPARG2 среди больных I группы выявлена сильная ассоциация с ИМТ (RR-5,75) (табл.4).

Таблица 4

*Ассоциация генотипов полиморфизма гена PPARG2 (Pro12Ala) с уровнем ИМТ, HbA1c и СРБ у больных СД2 с ДНФ в азербайджанской национальности*

Гено тип	I группа (n=72)	II группа (n=35)	I группа (n=72)	II группа (n=35)	RR	p
<b>ИМТ&lt;25</b>			<b>ИМТ≥25</b>			
CC	6 (8,33%)	-	61 (84,7%)*	33 (94,3%)	5,75	0,001
CG	-	-	5 (6,9%)	2 (5,7%)		
<b>HbA1c &lt; 7,5%</b>			<b>HbA1c &gt; 7,5%</b>			
CC	11 (15,3%)	7 (20,0%)	56 (77,8%)*	26 (74,3%)	3,38	0,001
CG	-	-	5 (6,9%)	2 (5,7%)		
<b>СРБ &lt; 5,0 мг/л</b>			<b>СРБ &gt; 5,0 мг/л</b>			
CC	40 (55,5%)	11 (31,4%)	27 (37,5%)	22 (62,8%)	0,75	нд
CG	2 (2,8%)	1 (2,8%)	3 (4,2%)	1 (2,8%)		

Прим.: RR (Relative Risk) – относительный риск; \* – статистическая значимость различий в I группе между нормальным и высоким значением показателя

При исследовании выявлена ассоциация генотипа CC полиморфного маркера PPARG2 с уровнем гликогемоглобина. Сила относительного риска составила 3,38. У пациентов II группы носительство генотипа CC также ассоциировало с высоким уровнем гликогемоглобина.

Из табл.4 следует, что генотип СС полиморфного маркера PPARG2 (Pro12Ala) ассоциирован со всеми параметрами липидного обмена, которые были определены нами в процессе исследования. Следовательно, если у больных СД2 имеются нарушения в липидном спектре, и они являются носителями генотипа СС полиморфного маркера PPARG2 (Pro12Ala), то у этих лиц высокий риск осложнения ДНФ.

Полученные данные позволяют предположить, что генотип АГ гена лептина, генотип GG гена ФНО- $\alpha$ , генотип АА гена адипонектина и генотип СС полиморфного маркера Pro12Ala PPARG2 играют роль в предрасположенности к развитию ДНФ у больных СД2.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено генетически детерминированное развитие диабетической нефропатии при СД2. Определена статистически значимая ассоциация риска ДН с генами, кодирующими ведущие патогенетические механизмы углеводного и липидного обмена, продукты экспрессии которых принимают участие в основных механизмах патогенеза заболеваемости почек при СД.
2. У больных с СД2+ДНФ выявлена частая встречаемость генотипа АГ (62,5%) гена лептина, генотипа GG (100%) гена ФНО- $\alpha$ , генотипа АА (97,2%) гена адипонектина и генотипа СС (97,0%) полиморфного маркера Pro12Ala PPARG2.
3. Отмечена достоверная связь нарушения углеводного и жирового обмена с носительством генотипа АГ гена лептин, который оказывает плеiotропное воздействие на формирование патогенетически значимых признаков диабетической нефропатии. Генетический маркер АА гена адипонектин и генотип Pro12 Ala гена PPARG2 проявили себя в нарушении липидного обмена (ассоциация с высоким ИМТ RR=8,43; 12,0;5,75 соответственно).
4. Наряду с этиологическими и патогенетическими особенностями процесса воспаления полиморфизм гена ФНО- $\alpha$  и всСРБ определяют специфику клинического течения болезни и развитие нефросклероза.



## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для повышения объективности и информативности оценки тяжести течения и улучшения прогноза формирования диабетической нефропатии при СД2 типа рекомендуется принимать во внимание наличие абдоминального ожирения и воспаления и кроме антропометрических и метаболических параметров включить в программу обследования всех пациентов с СД2 определение ИМТ и уровня С-реактивного белка.
2. Больным СД2 типа азербайджанской популяции целесообразно проводить определение генотипа полиморфных маркеров лептина, адипонектина, ФНО- $\alpha$  и рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (Pro12Ala гена PPAR $\gamma$ 2).
3. Для пациентов с СД2 типа проведение генетического исследования может помочь выявить группы высокого риска формирования диабетической нефропатии. Определение полиморфных генотипов дает возможность выявить больных с генетической предрасположенностью к диабетической нефропатии и чувствительностью ткани почек к воздействию метаболических и гемодинамических нарушений.

## **СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. Полиморфизм RS9939609 гена FTO у больных СД2 с ожирением в Азербайджанской популяции // *Azərbaycan Tibb Jurnalı*, Bakı, 2012, №3, s.37-39 (соавт.: Ахмедова З.Г.).
2. Взаимоотношение С-реактивного белка с полиморфизмом фактора некроза опухоли у больных СД2 с ожирением в Азербайджанской популяции // *Биомедицина*, Баку, 2012, №4, с.7-9. (соавт.: Ахмедова З.Г.).
3. Ассоциация аллельных вариантов гена лептин (D65911626) с массой жировой клетчатки у больных СД2 в Азербайджанской популяции // *Sağlamliğ*, Bakı, 2013, №4, s.138-143 (соавт.: Ахмедова З.Г.).
4. Два взаимоотношения осложняющих СД2 // *Sağlamliğ*, Bakı, 2014, №3, s.157-163 (соавт.: Ахмедова З.Г. Гумбатова А.Д., Оруджева С.Р.).

5. Место лираглутида в персонализированной терапии страдающих сахарным диабетом 2 типа и ожирением азербайджанцев / Материалы XXI Российского национального конгресса “Человек и лекарство”, Москва, 2014, с.18 (соавт.: Ахмедова З.Г.).
6. Ассоциация гена ядерного активатора пролиферации пероксисом гамма (PPARG2) с диабетической нефропатией // *Metabolizm jurnalı*, Bakı, 2014, №4, s.9-17.
7. Генетические аспекты диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в Азербайджанской популяции // *Врач-Аспирант*, Воронеж, 2015, №2.1 (169), с.157-164 (соавт.: Сардарлы Ф.З., Ахмедова З.Г.).
8. Association of lipid and carbohydrate exchange indicators with LEP, ADIPOQ, genes polymorphism, FTO- $\alpha$  and PPARG2 factors in patients with Diabetes Mellitus 2 with complicated Diabetic Nephropathy / *Materials of 1-st Congress of the Turkish World Transplantation Society conjoined with the III International Kazakh-Turkish Nephrology Congress*, Astana, Kazakhstan, 2015, p.90 (соавт.: Сардарлы Ф.З., Ахмедова З.Г.).
9. Azərbaycan populyasiyasında diabetik nefropatiyanın inkişafında genetik prediktorlarının innovativ üsulla aşkarlanması / *AMEA-nın gənc alimlər forumunun materialları*, Bakı, 2015, s. 61-63 (həmmüə. Əhmədova Z.Q.).
10. Распределение генотипов генов-кандидатов у больных сахарным диабетом 2 типа, осложненного диабетической нефропатией в Азербайджане // *Sağlamlıq*, Bakı, 2015, №5, s.60-66. (соавт.: Ахмедова З.Г.).
11. Полиморфизм некоторых генов-кандидатов углеводного и жирового обмена, как фактор риска развития хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа в азербайджанской популяции // *Metabolizm jurnalı*, Bakı, 2015, №3, s.35-43 (соавт.: Ахмедова З.Г.).
12. Search of genetic predictors of chronic kidney disease development in patients with type 2 diabetes, residing in the republic of Azerbaijan. *International / Materials of the VII International Scientific conference*, Chicago, USA, 2016, p.248-249 (соавт.: Ахмедова З.Г.).
13. Search of dislipidemy predictors in patients with type 2 diabetes mellitus with nephropathy in Azerbaijani population / *Materials of the XI International research and practice conference vol. II*, Munich, Germany, 2016, p.154-155 (соавт.: Ахмедова З.Г., Гумбатова А.Д.).

## ÜLVİYYƏ ƏHMƏD qızı ƏHMƏDOVA

### ŞƏKƏRLİ DİABET TİP 2 OLAN AZƏRBAYCANLILARDA DİABETİK NEFROPATİYANIN İNKİŞAFINDA ERKƏN PREDİKTORLARIN ROLUNUN QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ

#### XÜLASƏ

Karbohidrat və piy mübadiləsi pozğunluğunun xüsusiyyətləri DNF-nin inkişafında analizi məqsədilə Azərbaycanda 40-81 yaşlı 107 insan müayinə olunub. Müayinə olunanlar 2 qrupa bölünüblər: 1-ci qrupa ŞD tip 2 və DNF-li 72 (56,7 %) xəstə daxil idi; 2-ci qrupa ŞD tip 2 və DNF-siz 35 (27,6 %) xəstə daxil idi. ŞD tip 2-nin müddəti 1 ildən 22 ilə qədər idi.

DNF-li ŞD tip 2 xəstələrdə hiperqlikemiya və hipertriqliseridemiya ilə yanaşı olaraq qeyri-spesifik subklinik iltihab müşahidə olunur, belə ki, qanda C-reaktiv zülal artmış olur. C-reaktiv zülalın ümumi xolesterin ilə, TQ ilə, BKİ ilə və hipofiltrasiya müsbət korrelyasiyası müşahidə olunur.

ŞD tip 2 DNF ilə Azərbaycanlı xəstələrdə AG genotipi (62,5 %) Leptin geninə, GG genotipi (100 %) TNF –  $\alpha$  geninə, AA genotipi (97,2 %) Adiponektin geninə və CC genotipi (97,0 %) Pro $\square$ Ala PPARG $\square$  - polimorf markerinə tez-tez rast gəlinir.

ŞD tip 2 DNF-li xəstələr arasında AA genotipi Leptin geninin yüksək BKİ, C-reaktiv zülal, hiperqlikemiya, hipertriqliseridemiya, yüksək ASLP və aşağı YSLP səviyyəsi ilə, AA genotipi Adiponektin geninin yüksək BKİ, hiperqlikemiya, hipertriqliseridemiya, ASLP və aşağı YSLP səviyyəsi ilə, GG genotipi FNO- $\alpha$  geni ilə yüksək BKİ, hiperqlikemiya, hipertriqliseridemiya, ASLP və aşağı YSLP ilə, CC genotipi PPRAG $\square$  geni ilə yüksək BKİ, ASLP, hiperqlikemiya, hipertriqliseridemiya və aşağı YSLP səviyyəsi ilə əlaqəsi təyin olunmuşdur.

Aparılan tədqiqatın nəticələri göstərir ki, leptin geninin AG genotipi, ŞNF- $\alpha$  geninin GG genotipi, adiponektin geninin AA genotipi və Pro12Ala PPARG2 polimorf markerinin CC genotipi ŞD tip 2 xəstələrində nefropatiyanın formalaşmasının predictorları ola bilər. Polimorf markerlərin genotiplərinin mövcudluğuna dair məlumat onların daşıyıcılarının DNF-nin inkişafının risk qrupuna daxil edilməsinə şərait yaradır ki, bu da dəyişkən amillərə erkən təsir etməklə diabetic nefropatiyanın inkişafının qarşısının alınmasına imkan verir.

## ULVIYYA AHMAD AHMADOVA

### ASSESSMENT OF THE ROLE OF THE EARLY PREDICTORS IN THE DEVELOPMENT OF THE DIABETIC NEPHROPATHY IN AZERBAIJANI DIABETES TYPE 2 PATIENTS

#### SUMMARY

In order to analyze the role of SNPs in candidate genes violation of carbohydrate and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes type DNF in Azerbaijan, 107 people were examined of the age of 40 to 81 years. Tested people were divided into 2 groups: in I group 72 (56,7%) patients with type 2 diabetes with DN, in II group - 35 (27,6%) patients with type 2 diabetes without DN. Age rank of type 2 diabetes was from 1-22. For patients with the diabetic nephropathy of type 2 diabetes along with a hyperglycaemia and hypertriglyceridaemia, a pathogenetic significant factor is heterospecific subclinical inflammation, reflected as an increase in blood of CRP. There was revealed positive correlation of CRP with Total Cholesterol, with TG, BMI and hyperfiltration. The patients with type 2 diabetes with DN of the Azerbaijanian were revealed to have at frequent met of genotype of AG (62,5%) of gene of Leptin, genotype of GG (100%) of gene of TNF- $\alpha$ , of genotype of AA (97,2%) of gene of Adiponektin and genotype of CC (97,0%) of polymorphic marker of Pro12Ala PPAR2 is educed. Among patient type 2 diabetes with DN the association of genotype of AA of gene of Leptin is set with enhanceable BMI, CRP, by a hyperglycaemia, hypertriglyceridaemia, enhanceable level of LDL and mionectic concentration of HDL; genotype of AA of gene of Adiponektin with high BMI, by a hyperglycaemia, hypertriglyceridaemia, LDL and low level of HDL; genotype of GG of gene of TNF- $\alpha$  with high BMI by a hyperglycaemia, hypertriglyceridaemia, LDL and subzero maintenance of LDL; genotype of CC of gene of PPAR2 with enhanceable BMI, LDL, by a hyperglycaemia, hypertriglyceridaemia and mionectic level of HDL . . The results of the research showed that the genotype of the AG gene of leptin, the genotype of the GG of the TNF- $\alpha$  gene, the genotype of the AA gene of the adiponectin gene and the genotype of the polymorphic marker Pro12Ala PPAR2 may be the predictors of the formation of nephropathy in patients with DM2t. Information on the presence of genotypes of polymorphic markers are allowed it possible to classify their carriers as a risk group for developing DNP, which makes it possible to have an early effect on modifiable factors and prevent the development of diabetic nephropathy.

## **СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АА – артериальное давление

ДАД – диастолическое давление

ДНФ – диабетическая нефропатия

ИМТ – индекс массы тела

ОХ – общий холестерин

САД – систолическое давление

СД2 – сахарный диабет типа 2

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРБ – С-реактивный белок



Kağız formatı 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Sifariş 865. Tiraj 100.

---

Azərbaycan Tibb Universitetinin  
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel.: 595-55-76

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI  
SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

*Əlyazması hüququnda*

**ÜLVİYYƏ ƏHMƏD qızı ƏHMƏDOVA**

**ŞƏKƏRLİ DİABET TİP 2 OLAN AZƏRBAYCANLILARDA  
DİABETİK NEFROPATİYANIN İNKİŞAFINDA  
ERKƏN PREDİKTORLARIN ROLUNUN  
QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ**

3216.01 – Endokrinologiya

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi  
almaq üçün dissertasiyanın

**A V T O R E F E R A T I**

Bakı – 2018