

ВКЛАД ПИЩЕВОЙ ВАРИАНТЫ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ФЕНОТИП ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

*Ахмедова З.Г. Фараджева С.С., Гаджиева Г.Г., Оруджева С.Р

*e-mail: endo.ziba@gmail.com

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования врачей имени А.Алиева, кафедра терапии, Баку Азербайджан

В статье проведен анализ влияния модифицированных факторов риска развития висцерального ожирения у больных сахарным диабетом 2 (СД2) типа в зависимости от генетического риска и влияния нерационального питания. СД2 – полигенное заболевание, в патогенезе которого наряду с генетическими факторами принимают участие и модифицируемые факторы риска развития СД2, прежде всего – нерациональное питание, способствующее развитию висцерального ожирения.

Цель: оценить вклад пищевой варианты в фенотип проживающих в Азербайджане пациентов с СД2 в зависимости от носительства генетических полиморфизмов генов, ассоциированных с СД2 и висцеральным ожирением.

Материалы и методы. В исследование включены 236 азербайджанцев с СД2 и висцеральным ожирением. Носительство генетических полиморфизмов определено методом масс-спектрометрии MALDI-TOF. Рассчитан простой генетический счет, суточный калораж и баллы по анкете «Сохранение национальных традиций в питании».

Результаты. Установлена большая корреляция неправильного пищевого поведения в сравнении с генетической предрасположенностью в фенотип пациента с СД2. При этом неправильному пищевому поведению способствовал отказ от азербайджанских национальных пищевых традиций.

Выводы. Показано профилактическое значение коррекции пищевой варианты для предотвращения развития и прогрессирования СД2 у пациентов с высоким генетическим риском.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ожирение, калораж питания, Азербайджан, генетический полиморфизм.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является заболеванием, прогрессирующее распространение которого сопровождается увеличением частоты встречаемости СД2-ассоциированных макро- и микроваскулярных осложнений и вследствие этого – высоким уровнем инвалидизации, летальности и смертности. Характерно, что неинфекционной пандемии СД2 предшествует другая, охватившая все страны мира неинфекционная эпидемия – эпидемия висцерального ожирения. Это патогенетически объясняется выраженностью

инсулинорезистентности на фоне висцерального ожирения и последовательным присоединением сначала – ранних нарушений углеводного обмена (РНУО), а затем – их трансформации в явный СД2. Установлено, что на скорость данной трансформации РНУО в СД2 оказывают влияние генетические факторы и факторы внешней среды. Установлено, что неправильный образ жизни, опосредованный урбанизацией и вестернизацией, предопределяет развитие висцерального ожирения и аномальное течение процессов адипокиногенеза и цитокиногенеза. Эпигенетические изменения определяют феномен плохой метаболической памяти, развивающейся, прежде всего, в условиях высокой постпрандиальной гипергликемии. Кроме того, прогрессированию висцерального ожирения способствует и состояние хронического стресса.

Безусловно, СД2 является возраст-ассоциированным заболеванием. Число случаев СД2 с возрастом закономерно накапливается – наряду с усилением проявлений коморбидности. Выявление модифицируемых факторов риска развития и прогрессирования СД2 позволяет своевременно проводить его первичную, вторичную и третичную профилактику. При этом в качестве первоочередной задачи рассматривается необходимость коррекции висцерального ожирения и устранения глюкозолипотоксичности, которые стремительно развиваются при нерациональном питании.

СД2 является гетерогенным заболеванием, характеризующимся подъемом уровня гликемии у пациентов с нарушенной секрецией инсулина β -клетками и повышенной инсулинорезистентностью. При этом соотношение двух патологических звеньев может быть различным.

С позиции профилактического подхода к проблеме СД2 представляет интерес оценка вклада пищевой компоненты в реализацию фенотипа. Ведущей причиной клинического проявления отягощенного

генотипа является нерациональное питание – несбалансированное по основным компонентам пищи, калоражу и времени приема. Кроме того, вестернизация и урбанизация предполагают отказ от национальных пищевых традиций, соответствующих принципам рационального питания. Так, проживающие в горной местности и занимающиеся земледелием азербайджанцы имеют пищевой рацион, более отвечающий нормам рационального питания в сравнении с рационом, основанном на использовании ассортимента продуктов, представленных в супермаркетах. Следование национальным пищевым традициям заключается в достаточном употреблении зелени, фруктов и овощей, содержащих флавоноиды, витамины, микроэлементы. Придается большое значение использованию в пищу, а также для полива овощей талой и родниковой воды.

Кроме того, фенотип пациентов с СД2 азербайджанской популяции опосредован, в том числе и носительством однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) – генов, ассоциированных с СД2 и ожирением, опосредующих развитие состояния инсулинорезистентности и нарушение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Однако, вклад пищевой компоненты (калоража) и носительства определенных SNP в развитие диабетического процесса у пациентов с СД2 азербайджанской национальности ранее не оценивалась.

Цель исследования: оценить вклад пищевой варианты (калоража питания) в фенотипическое проявление генотипа в зависимости от носительства генетических полиморфизмов генов, ассоциированных с СД2 и висцеральным ожирением, проживающих в Азербайджане

Материалы и методы. В наблюдательное исследование включены 236 пациентов азербайджанской популяции, страдающие СД2 и висцеральным ожирением. Пациенты получали эндокринологическую помощь в ведущих региональных учреждениях, расположенных в городах

Баку, Ленкорань и Кусары. Возраст пациентов рассматриваемой выборки составил $54,7 \pm 8,8$ лет, длительность установления диагноза СД2 – $5,6 \pm 3,2$ лет, индекс массы тела (ИМТ) – $32,5 \pm 5,7$ кг/м². Для характеристики гликемического контроля исследовали уровень гликированного гемоглобина HbA1c, гликемии натощак, оценили информацию, представленную в дневниках самоконтроля гликемии. Суточный калораж и квота основных составляющих пищи рассчитаны в соответствии с данными, представленными в пищевых дневниках. Уровень гликированного гемоглобина HbA1c определен хроматографическим методом высокого давления с помощью автоматический анализатора CloverA1c (InfopiaCo Ltd, Корея). Биохимическое обследование (гликемия натощак, общий холестерин и холестерин в составе его этерифицированных фракций) выполнено с использованием биохимического анализатора Humastar 80 (фирма HUMAN GmbH, Германия). Исследованы генетические полиморфизмы генов *rs16861194 ADIPOQ (g93054571A>G)*, *rs266729 ADIPOQ (g4012C>G)*, *rs696217 GHRL c211C>A*, *Leu72Met*, *rs7566605 INSIG2 g858-4688C>G*, *rs9939609 FTO c-46-23525T>A*, *rs7799039 LEP g65911626G>A*, *rs1137101 LEPR pGln223Arg.c668A>G*, *rs1801282 PRARG2 (c.34 C>G; Pro12Ala)*, *rs4994 ADRB3 c1907>C*, *Igr64Astg*, *rs 1800629 TNF-a c-233+8274C>I g-4682G>A*, *rs17782313 MC4R g.5641943T>C*, *rs 12255372 TCF7L2 c-483+9017 G>T*. Носительство генетических полиморфизмов определено методом масс-спектрометрии

MALDI-TOF с использованием генетического анализатора SEQUENOM Mass ARAY (США).

Рассчитан простой генетический счет, представляющий отношение суммы слагаемых (рассчитанных для каждого гена, равных «0» при носительстве протективного полиморфизма в гомозиготной форме, «1» – в гетерозиготной и «2» – при носительстве предрасполагающего

полиморфизма в гомозиготной форме) к числу исследованных генов. Для оценки пищевого поведения использована анкета «Сохранение национальных традиций в питании», разработанная на кафедре терапии Азербайджанского института усовершенствования врачей специально для проживающих в Азербайджане пациентов с СД2. Оценка проводилась по балльной шкале в диапазоне 0-12, при этом большая приверженность ассоциировалась с большим количеством баллов.

Статистический анализ экспериментальных данных выполнена с помощью статистического пакета Statistica6.0 для Windows. В качестве достоверно значимых различий рассматривались значения, соответствующие $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента).

Результаты исследования. Установлено, что распределение генотипов (прострой генетический счет), предрасполагающих к развитию СД2 и ожирения, оказывает влияние на уровень привычного для пациента калоража питания. Показано, что у проживающих в Азербайджане средний относительный калораж (отношение реального калоража к величине, рекомендуемой для похудения) составляет 1,31, т.е. превышает почти на треть рекомендуемую для похудения величину. При этом у пациентов с СД2 отмечается тенденция к увеличению суточного калоража питания при увеличении числа баллов генетического счета, количественно отражающего накопление генетического риска развития СД2 (рис.1). При этом зависимость характеризуется как линейноположительная. Это означает, что при увеличении генетического счета, с одной стороны, повышается генетический риск развития СД2 и висцерального ожирения, а с другой – усиливается негативное влияние избыточного количества нутриентов, что способствует фенотипическому проявлению неблагоприятного генотипа пациента.

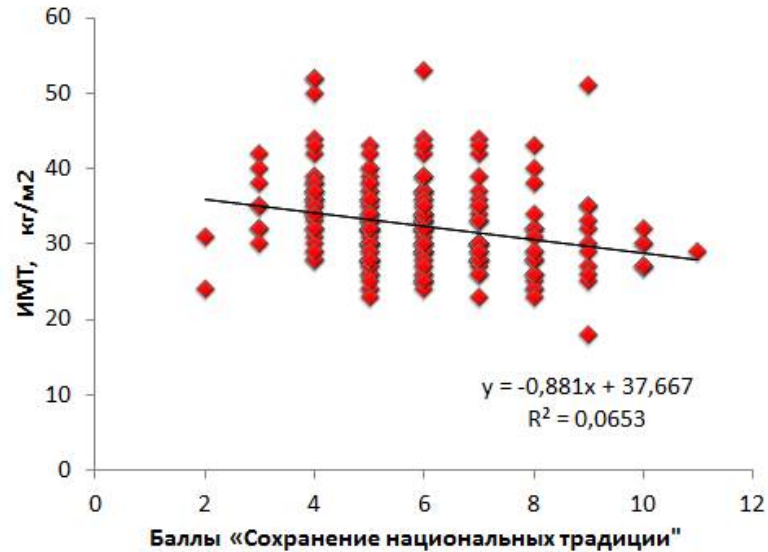


Рис.1. Величина относительного суточного калоража в зависимости от носительства генетических полиморфизмов при сахарном диабете 2 типа в азербайджанской популяции

Оценка величины относительного суточного калоража от числа баллов по анкете «Сохранение национальных традиций в питании» в зависимости от приверженности к рациональному питанию показала, что повышение калоража отмечается при отходе от предписанных национальными традициями (рис.2). Зависимость характеризуется как линейноотрицательная. При этом больший балл отмечается при более тщательном соблюдении в реальной жизни правил рационального питания, соответствующих в большей степени предписаниям национальной азербайджанской традиции. Необходимо отметить, что отход от национальных традиций закономерно способствует развитию привычного переедания, и следовательно – прогрессированию висцерального ожирения и СД2. Вклад неправильного пищевого поведения характеризуется большей степенью выраженности в сравнении с «изолированным» влиянием генетических факторов. В нашем исследовании вклад пищевого поведения в развитие СД2 рассматривается как превалирующий компонент. Это положение доказывает и тот факт, что у пациентов с СД2

прослеживается независимость между балльной оценкой простого генетического счета и балльной оценкой по шкале «Приверженность национальным традициям в питании» (рис.3). Данная анкета предполагала наряду с расчетом суточного калоража питания и балльную оценку, превышаемую при использовании в питании растительного масла, масла черного тмина, употреблении рыбы, предпочтении белого мяса красному, при употреблении экологически чистых овощей (в том числе – бобовых), а также фруктов, орехов, выращенных в Азербайджане, при приготовлении блюд с травяными приправами и национальным соусом.

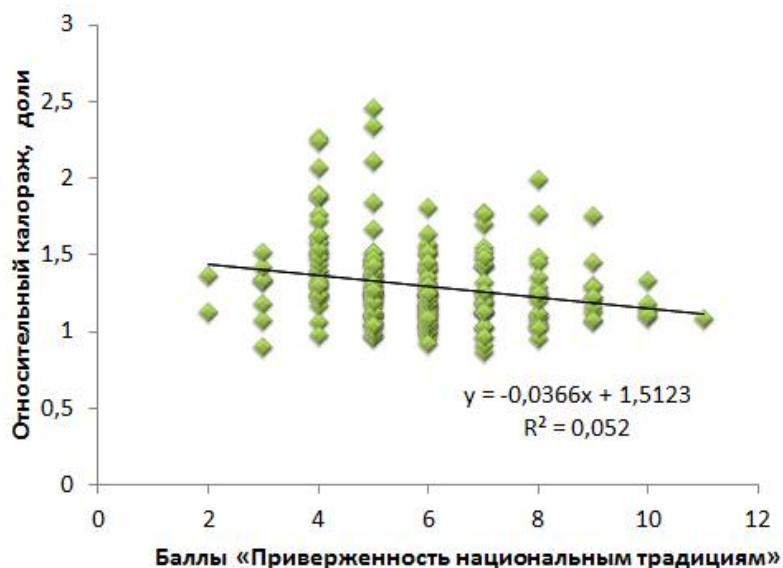


Рис.2. Величина относительного суточного калоража при сахарном диабете 2 типа в зависимости от приверженности азербайджанским национальным пищевым традициям

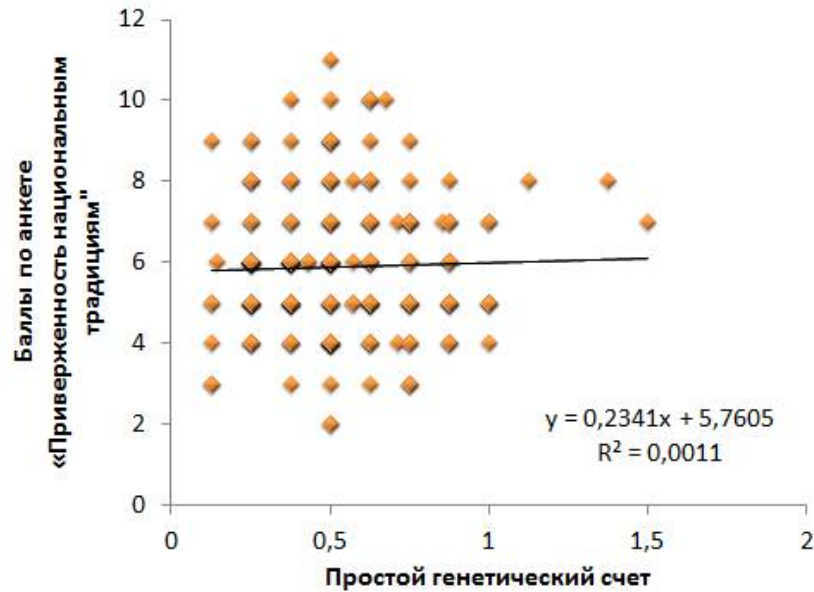


Рис.3. Величина относительного суточного калоража в зависимости от приверженности азербайджанским национальным пищевым традициям у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

При рассмотрении метаболических показателей установлено повышение ИМТ (на $\sim 2 \text{ кг/м}^2$) у пациентов с СД2 при значении простого генетического счета более 6 баллов. Данная зависимость отмечалась как у сохранивших традиции национального питания, так и у перешедших к вестернизированному образу жизни пациентов. Средние значения ИМТ во всех рассматриваемых подгруппах соответствовали 1 степени ожирения. Параметры липидограммы характеризовались изменениями, свойственными диабетической триаде – умеренной гиперхолестеремией ($5,45 \pm 1,49 \text{ ммоль/л}$), умеренной гипертриглицеридемией ($3,36 \pm 1,50 \text{ мкмоль/л}$) и повышением липопротеинов низкой плотности ($2,54 \pm 1,32 \text{ мкмоль/л}$). Кроме того, при сопоставимых значениях ИМТ и параметров липидного спектра в группе пациентов с наибольшим генетическим риском, отказавшихся от принятых в Азербайджане пищевых традиций, и в группе сравнения, которую составили пациенты с наиболее протективным генотипом и сохранившие при этом национальные пищевые

традиции, при первичном обращении в клинику (при плохом качестве гликемического контроля) величина HbA1c составила $9,45 \pm 1,25$ и $8,58 \pm 1,90\%$ соответственно ($p < 0,05$). Это явилось дополнительным подтверждением отрицательного вклада глюкозолипотоксичности в фенотип пациента с СД2, развившимся на фоне висцерального ожирения, что способствовало прогрессирующему течению заболевания под действием неблагоприятных факторов, первостепенное значение среди которых отводится нерациональному питанию как по составу ингредиентов, так и по времени приема пищи.

Результаты нашего исследования согласуются с литературными данными. Была продемонстрирована возможность управления массой тела с помощью нутритивных предпочтений у пациентов с СД2 [1]. В исследовании корейской популяции пациентов продемонстрировано положительное влияние следования национальным традициям в питании на массу тела и уровень артериального давления [2]. Показано отрицательное влияние окислительного стресса, свободнорадикального окисления, перекисного окисления липидов на секрецию инсулина и развитие состояния глюкозолипотоксичности [3,4]. Кроме того, подтверждено протективное влияние, оказываемое на эндотелиальную дисфункцию, выраженность хронического воспаления, окислительного стресса и устранение эндотелиальной дисфункции к ГПП-1 при следовании средиземноморской диете [5].

В нашем исследовании оценено распределение генов, отвечающих за процесс секреции инсулина, накопление и распределение объема жировой ткани, синтез адипокинов, а также их гормонального рецепторного аппарата, аденорецепторов 3 типа, рецепторов к меланокортину 4 типа, транскрипционных факторов. Данные гены опосредуют сочетанное развитие состояния инсулинорезистентности и снижения функции секреторного инсулярного аппарата. Генотип не является

модифицируемым фактором риска развития ожирения и СД2. Установлено, что именно внешним факторам принадлежит решающий вклад в проявление патогенетически неблагоприятного фенотипа. Следует отметить, что модификация внешних факторов позволяет снизить генетическую нагрузку. Так, при развитии СД2 ухудшение метаболических показателей коррелирует с неправильным пищевым поведением, определяющим положительный энергетический баланс. Коррекция пищевого поведения ассоциируется с улучшением метаболических показателей.

Необходимо отметить, что СД2 является заболеванием, развивающимся под воздействием многих факторов – генетических, факторов внешней среды, образа жизни пациента. Взаимодействие между данными факторами сопровождается развитием состояния инсулинорезистентности и дисфункции β -клеток поджелудочной железы, и как следствие - гипергликемией и манифестацией СД2 (рис.4) [6].



Рис.4. Вклад генетической предрасположенности и образа жизни в развитие сахарного диабета 2 типа. СЖК – свободные жирные кислоты (Адаптировано согласно Brunetti A и соавт. [6])

Таким образом, социокультурный статус (образ жизни) и социальноэкономический статус пациента должны быть включены в терапевтический процесс и процесс управления СД2.

Выводы

1. Установлено, что на фенотипическое проявление генотипа (антропометрические и метаболические показатели) у пациентов с СД2 преобладающее влияние оказывает внешние факторы – величина суточного калоража и следование правилам рационального питания

2. Оценка генетического риска имеет важное прогностическое значение, так как позволяет выявить группу риска пациентов с СД2 и своевременно проводить профилактические мероприятия, так как нарушение пищевого поведения в виде отказа от правил рационального питания и переедания способствует развитию глюкозо- и липотоксичности

3. Показано, что следование национальным пищевым традициям оптимальное соотношение между калоражем и уровнем физической активности; сбалансированный по основным компонентам пищевой рацион) позволяет снизить риск развития РНУО и СД2 у пациентов с высоким генетическим риском

Литература

1. Wilding JP. The importance of weight management in type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract.* 2014 ;68(6):682-91.
2. Jung SJ, Park SH, Choi EK, Cha YS, et al. Beneficial effects of Korean traditional diets in hypertensive and type 2 diabetic patients. *J Med Food.* 2014;17(1):161-71.
3. Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radic Biol Med.* 2011;50(5):567-75.
4. Ахмедова З.Г Аметов А.С., Камынина Л.Л.,. Глюкозо- и липотоксичность – взаимоотношающие факторы при сочетании сахарного диабета типа 2 и ожирения// *Врач.* - 2014, № 4.- С.20-22.
5. Ceriello A, Esposito K, La Sala L, Pujadas G, et al. The protective effect of the Mediterranean diet on endothelial resistance to GLP-1 in type 2 diabetes: a preliminary report. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13(1):140.
6. Brunetti A, Chiefari E, Foti D. Recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2014;5(2):128-40.

Xülasə

AZƏRBAYCAN POPULYASIYASINDA 2-Cİ TIP ŞƏKƏRLİ DİABETLİ PASİYENTLƏRİN FENOTİPLƏRİNDƏ GENETİK POLİMORFİZMLƏR VƏ QIDA VARIANTLARININ TÖHFƏSİ

Əhmədova Z.Q., Hacıyeva G.H., Oruceva S.R., Fərəcova S.S.

Ə Əliyev ad Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, terapiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

2-ci tip şəkərli diabet (ŞD) – poligen xəstəliklərdən olub, patogenezdə genetik amillə yanaşı, 2-ci tip ŞD-nin inkişaf riskinin modifikasiyalaşmış amilləri, hər şeydən əvvəl, visseral piylənmənin inkişafına yol verən qeyri-rasional qidalanma da iştirak edir.

Məqsəd: Azərbaycanda yaşayan 2-ci tip ŞD pasiyentlərinin fenotiplərində 2-ci tip ŞD və visseral piylənmə ilə assosiasiyada olan genlərin genetik polimorfizm daşıyıcılığından asılı olaraq qida variantlarının verdiyi töhfəni qiymətləndirmək olmuşdur.

Material və metodlar. Tədqiqata 2-ci tip ŞD və visseral piylənməsi olan 236 azərbaycanlı cəlb olunmuşdur. Genetik polimorfizm daşıyıcılığı MALDI-TOF mass-spektrofotometriya metodu ilə təyin edilmişdir. Sadə genetik hesablar, sutkalıq kaloraj və “Qidalanmada milli ənənələrin qorunması” anketi üzrə ballar sayılmışdır. Nəticələr və müzakirəsi. 2-ci tip ŞD pasiyentlərinin fenotiplərində genetik meyilliklə müqayisədə qeyri-düzgün qida davranışları arasında böyük bir korrelyasiya müəyyən edilmişdir. Azərbaycan milli qida ənənələrindən imtina qeyri-düzgün qida davranışlarına səbəb olmuşdur.

Nəticələr. 2-ci tip ŞD-nin yüksək genetik riskli pasiyentlərdə inkişaf etməsinin və progressivləşməsinin qarşısının alınması üçün qida variantlarının korreksiyasının profilaktik əhəmiyyəti göstərilir.

Açar sözlər: 2-ci tip şəkərli diabet, piylənmə, qida kalorisi, Azərbaycan, genetik polimorfizmlər.

SUMMARY

The contribution of food options and genetic polymorphisms in the phenotype of patients with type 2 diabetes in the Azerbaijani population

**Ahmadova Z.G., Hajiyeva G.H., Orujeva S.R., Farajova S.S.
Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after
A.Aliyev, department of therapy, Baku, Azerbaijan**

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is the multigene disease, in its pathogenesis both genetic factors and modified T2DM risk factors (in the first, the irrational nutrition resulted to the visceral obesity) are took place.

Aim: To assess the impact of the nutritional variant to the phenotype Azerbaijanian patients with T2DM relative to the single-nucleotide polymorphism (SNPs) bringing associated with T2DM and visceral obesity.

Material and methods. In the Study 236 Azerbaijanian patients with T2DM and visceral obesity were included. The SNPs bringing was investigated using MALDI-TOF mass-spectrometry. The simple genetic score, the daily calories and the assessment of the nutritional questionnaire were made.

Results. The strong correlation between the incorrect nutrition (more than the genetic predisposition) and the phenotype patient with T2DM was took place. The incorrect nutrition was the result of the refusal from Azerbaijanian nutritional traditions.

Conclusion. The correction of nutritional variant is the importance prophylaxis part for the prevention of the T2DM manifestation and progression at the patients with high genetic risk.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, obesity, calorie, Azerbaijan, single-nucleotide polymorphisms.

Redaksiyaya daxil olub: 06.01.2017

Çapa tövsiyə olunub: 27.01.2017

Rəyçi: prof. Mirzəzadə V.A.