Полиморфизм гена ACE и его взаимосвязь с эффективностью медикаментозной терапии ингибиторами АПФ у больных сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертензией

М.И. Балаболкин, В.В. Носиков, Г.Г. Мамаева, Т.В. Кравченко, Н.В. Горошко

Государственное учреждение Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАМН И.И. Дедов) РАМН;
Федеральное государственное унитарное предприятие ГосНИИ «Генетика» (дир. – член-корр. РАН В.Г. Дебабов), Москва

Патогенез артериальной гипертензии при сахарном диабете обусловлен многофакторными причинами [1-4]. В последнее время обсуждается роль генетического полиморфизма в развитии артериальной гипертензии [5-7, 9, 10, 13-15]. Действительно, роль генетического полиморфизма в развитии является высоковероятной. Связь сахарного диабета и артериальной гипертензии обусловлена взаимодействием общих наследственных и приобретенных факторов, наличие которых легко прослеживается в семьях больных сахарным диабетом. Популяционные исследования показывают, что у больных сахарным диабетом обоих типов повышение артериального давления чаще наблюдается при наличии семейной предрасположенности к артериальной гипертензии.

Проведенные исследования не исключают роль полиморфизма отдельных генов (главным образом генов, кодирующих основные элементы ангиотензинового каскада) в развитии артериальной гипертензии [5-7, 14]. Однако, наиболее вероятной представляется именно полигенная природа этих состояний. Достоверной значимости генного полиморфизма (ренина, ангиотензиногена, ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензинового рецептора 1 типа, аддуцина, синтетазы, оксида азота) в формировании артериальной гипертензии на настоящий момент не установлено. В то же время *выявление взаимосвязи генного полиморфизма с проявлениями артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом могло бы способствовать решению задачи формирования групп риска и осуществлению среди указанных групп превентивных мероприятий, а также лучшему пониманию патогенеза этих двух состояний, и следовательно, возможному улучшению медикаментозного лечения.*

В настоящее время наиболее пристальное внимание уделяется изучению генов, кодирующих белки, принимающие участие в регуляции кровяного давления и сосудистого тонуса последней.

Белки ренин-ангиотензиновой системы вовлечены в регуляцию артериального давления и локальную тканевую гемодинамику самым непосредственным образом. Активность ренин-ангиотензиновой системы регулируется уровнем продукции ангиотензиногена и активностью ренина и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

АПФ является основным элементом ренин-ангиотензиновой системы и не только превращает ангиотензин-1 в ангиотензин-2, но и инактивирует брадикинин-сосудорасширяющий белок. АПФ является важнейшей терапевтической мишенью при лечении гипертонической болезни и сердечной недостаточности. При сахарном диабете отмечается сосудистая гиперреактивность по отношению к ангиотензину 2, что можно наблюдать уже на ранних стадиях сахарного диабета. В 1990 году был обнаружен полиморфизм гена АПФ, связаный с инсерцией или делецией 287 пар нуклеотидов, содержащих Alu- повтор в 16 интроне. Данный полиморфизм был ассоциирован с уровнем АПФ в плазме крови, и был наиболее высоким у гомозигот по аллелю D. В связи с этим были проведены работы по анализу связи между I/D – полиморфизмом гена АПФ и развитием сердечно-сосудистых патологий. Также была выявлена ассоциация DD-генотипа с инфарктом миокарда, гипертрофией левого желудочка и гипертонией. Тем не менее, литературные данные относительно вклада генотипов гена АПФ в развитие поражений сосудов при сахарном диабете типа 2 на настоящий момент достаточно противоречивы, что можно объяснить популяционной специфичностью.

Целью исследования явилось изучение возможной взаимосвязи определенного генотипа с проявлением артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2 и выявление возможной взаимосвязи полиморфизма гена ACE и эффективностью проводимой медикаментозной терапии препаратами группы ингибиторов АПФ. Были сформированы 3 группы больных. Группа больных, получавших инхибейс составила 45 человек. Группа больных, получавших престариум составила 30 человек, группа больных, получавших эналаприл составила 30 человек. Группа больных из 30 человек, не ответивших на терапию ингибиторами АПФ, была контрольной. Систолическое давление снизилось в среднем со 171,2±2,9 до 136,8±1,9 мм рт. ст., диастолическое АД – со 104,6±1,4 до 83,4±1,4 мм рт. ст. Переносимость препаратов была хорошей, побочных эффектов не наблюдалось. Результаты биохимических исследований показали,

что отрицательного влияния на липидный спектр крови и углеводный обмен препараты не оказывали. В ходе исследования было отмечено, что эффект от терапии ингибиторами АПФ чаще наблюдался у больных с генотипами I/D и D/D, в то время как среди пациентов, не чувствительных к данной терапии преобладает генотип I/I.

Таким образом, несмотря на то, что препараты группы ингибиторов АПФ являются препаратами выбора при лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом, при назначении медикаментозной терапии необходимо учитывать результаты генотипирования больных, что позволит подобрать наиболее эффективное для конкретного больного лекарство.

Объект исследования и методы

Наблюдали 135 человек (95 женщин и 40 мужчин) в возрасте от 45 до 80 лет. Средний возраст составил 61,6 лет. Средняя продолжительность заболевания диабетом составила 7,1 лет. Артериальная гипертензия была зарегистрирована у наблюдаемых больных не ранее, чем через 5 лет от дебюта сахарного диабета. Все больные находились на терапии сахароснижающими препаратами, доза которых на протяжении наблюдения не менялась. При оценке артериального давления средний уровень составил 171,2±2,9/ 104,6±1,4 мм рт. ст.

В представленной группе больные были разделены на три подгруппы: с мягкой, умеренной и тяжелой артериальной гипертензией. В оценке уровня артериальной гипертензии мы следовали следующим диагностическим критериям, предложенным в 1992 году Обьединенным национальным комитетом США по выявлению, оценке и лечению высокого артериального давления: гипертония 1 ст. (мягкая) 140-59/90-99 мм рт. ст., гипертония 2 стадии (умеренная) 160-179/100-109 мм рт. ст., гипертония 3 стадии (тяжелая)180-209/110-119 мм рт. ст., гипертония 4 стадии (очень тяжелая) 210/120 мм рт. ст.

Наряду с общепринятыми методами обследования определялся HbA1 c, проводилось определение общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности на анализаторе «Abbot Spectrum» (фирма «Abbot Laboratories», США) в биохимической лаборатории ЭНЦ РАМН.

Проводились общеклинические исследования. У всех больных проводили измерение АД в динамике, электрокардиографию, осмотр глазного дна. Кроме того, наряду с традиционным клинико-инструментальным исследованием проводилось типирование гена ACE, с использованием для этой цели полиморфного маркера, расположенного в интроне 16 и представляющего собой двухаллельный полиморфизм типа вставка / отсутствие вставки (Insertion/Deletion), согласно латинской аббревиатуре называемый полиморфизмом типа I\D. Выделение геномной ДНК из венозной крови больных проводилось методом фенолхлороформной экстракции. Амплификация полиморфных участков проводилась с помощью полимеразной цепной реакции на термоциклере PHC-2 (фирмы «Techne» Великобритания). Амплификация проводилась в реакционной смеси следующего состава: 67 мМ трис-HCl (pH 8,8), 16,6 мМ сульфат аммония, 0,01 % твин-20, 0,5-1 М Mg Cl 2,02 мМ dNTP по 33 нг каждого праймера и 1,5 ед. ДНК полимеразы Tag. Продукты ПЦР анализировали с помощью электрофореза в 1,5 % агарозном геле с присутствием этидиум бромида.

У всех больных применялась терапия препаратами группы ингибиторов АПФ: эналаприл (фирма Здравле); периндоприл (Престариум) (фирма Сервье); цилазаприл (инхибейс) (фирма Роше) в средней терапевтической дозе. Монотерапия этими препаратами проводилась у больных, степень заболевания у которых оценивалась как мягкая и умеренная, ввиду клинических соображений о невозможности медикаментозной коррекции артериальной гипертензии тяжелой и очень тяжелой степени монотерапией. Противопоказанием к включению больных в исследование служили выраженная декомпенсация углеводного обмена, тяжелые конкурирующие заболевания (сердечная недостаточность 2-3 степени, выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, тяжелая почечная и печеночная патология).

Эффективность терапии оценивалась нами по следующим критериям: отличная – снижение диастолического давления ниже 90 мм рт. ст., хорошая – снижение диастолического давления более чем на 10 % по сравнению с исходным, удовлетворительная- снижение диастолического артериального давления менее чем на 10% по сравнению с исходным.

Коррекция дозы препарата проводилась при необходимости после 2 недель терапии. Отсутствие удовлетворительного эффекта после начала монотерапии служила причиной перевода больных в группу, не ответивших на проводимое лечение и им назначалась терапия бета-блокаторами или антагонистами кальциевых каналов (иногда в сочетании с диуретиками). Таким образом, была сформирована группа больных, страдающих артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, резистентных к терапии цилазаприлом, отвечающая всем требованиям репрезентативности по возрастно-половому критерию.

Результаты и обсуждение

Проведенное исследование показало отсутствие у больных отрицательной динамики в биохимическом анализе крови и общих клинических анализах мочи и крови.

В ходе исследования отмечена хорошая переносимость препаратов. Ни в одном из наблюдаемых случаев не было зарегистрировано возникновение побочных эффектов, требующих отмены препаратов.

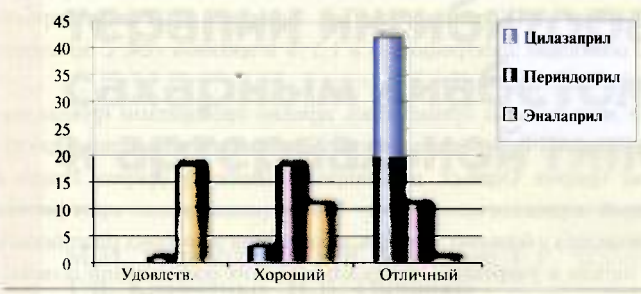
В результате проведенного нами исследования были получены следующие результаты (табл. 1, 2, рис.).

Как следует из данных, представленных в табл. 1 и на рисунке наибольшая эффективность имела место в группе больных, получавших цилазаприл.

Таблица 1

Эффективность гипотензивной терапии

Препарат	Эффект		
	Удовл.	Хорош.	Отличн.
цилазаприл	-	3 больных	42 больных
периндоприл	1 больной	18 больных	11 больных
эналаприл	18 больных	11 больных	1 больной



Эффективность гипотензивной терапии

Примечание: удовлетворительный эффект - снижение диастолического АД менее чем на 10% по сравнению с исходным, хороший – более чем на 10%, отличный - снижение диастолического давления ниже 90 мм рт. ст.

Таким образом, в проведенном исследовании отмечено следующее. В группах больных, для которых терапия ингибиторами АПФ была эффективной (табл. 2), преобладали генотипы I/D и D/D, тогда как в группе больных, для которых терапия препаратами этой группы оказывалась неэффективной, было выражено преобладание генотипа I/I. Это может быть обьяснено тем, что для генотипа I/I гена ACE, характерна относительно низкая активность АПФ в плазме крови, в то время как для генотипа D/D напротив характерна высокая активность фермента в тканях и крови. Можно предположить, что развитие артериальной гипертензии больных носителей генотипа I/I определяется, по-видимому, другими факторами патогенеза, что делает их не чувствительными к терапии ингибиторами АПФ.

Результаты проведенного нами исследования могут быть использованы при выборе лекарственного препарата при лечении артериальной гипертензии с учетом генотипирования больных.

В настоящий момент очевидно, что препараты группы ингибиторов АПФ являются препаратами выбора при лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом, так как они не оказывают отрицательного влияния на функциональную активность жизненно важных систем и при этом обладают рядом благоприятных терапевтических эффектов [13]. Препараты этого класса не оказывают отрицательного влияния на состояние центральной и автономной нервных систем, что позволяет сохранять хорошее качество жизни, повышает толерантность к физической нагрузке. Ингибиторы АПФ являются метаболически нейтральными препаратами: на фоне их применения нет изменения в липидном профиле, мочевой кислоты, уровня глюкозы крови и инсулинорезистентности [2, 3]. Отсутствие изменений в биохимическом анализе крови было подтверждено и в нашем исследовании.

Более того, в ряде литературных источников было отмечено благоприятное влияние ингибиторов АПФ на некоторые показатели гомеостаза: снижение уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена, увеличение тканевого активатора плазминогена.

Все вышеизложенные наблюдения позволяют считать препараты АПФ препаратами выбора при артериальной гипертензии и сахарном диабете 2 типа, но, тем не менее, принимая во внимание результаты проведенного исследования, при назначении медикаментозной терапии целесообразно учитывать результаты генотипирования больных, что позволит подобрать наиболее эффективное лечение для конкретного больного.

Таблица 2

Полиморфизм гена ACE в зависимости от проводимой гипотензивной терапии

Препарат	Цилазаприл (инхибейс)			Периндоприл (периндоприл)			Эналаприл			Без эффекта		
Генотип	II	ID	DD	II	ID	DD	II	ID	DD	II	ID	DD
Число больных	9	26	10	5	15	10	7	14	9	14	11	5

Литература

1. Балаболкин М.И. //Диабетология/, М., 2000.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. //«Диабетическая нефропатия», М., «Универсум Паблишинг», 2000, с. 128-136.
3. Бойцов С.А., Карпенко М.А.: Нерешенные проблемы артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия 2000, № 1
4. Демидова Т.Ю.: Особенности патогенеза артериальной гипертензии и применения ингибиторов АПФ у больных с различными клиническими формами сахарного диабета типа 2. М., 1997
5. Моисеев В.С. и др.: Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с гипертонической болезнью, гипертрофией левого желудочка и развитием инфаркта миокарда в молодом возрасте. //Тер. архив.1997, № 9.
6. Мустафина О.Е., Туктарова И.А., Камалтдинова Г.Я, Габитов Н.И., Хуснутдинова Э.К: Полиморфизм ангиотензин 1-превращающего фермента у мужчин с гипертонической болезнью. //Здравоохр. Башкортостана. Спец. выпуск 1999.
7. Сергеева Т.В., Кобалава Ж.Д., Чистяков Д.А..:Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензйновой системы с гипертонической болезнью и инсулиннезависимым сахарным диабетом.// Клин. мед 2000. №7 , С.
8. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Пересыпко М.К.: Новые подходы к классификации и лечению артериальной гипертензии. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения и Международного общества по гипертензии Gonsilium medicum, 2000, 2 (3),95-127
9. Осовец С.К.: Современные представления о предрасположенности к эссенциальной артериальной гипертензии. Мед. новости, 1999.
10. Чистяков Д.А.,Туракулов Р.И., Щербачева Л.Н., Мамаева Г.Г., Носиков В.В.: Анализ полиморфизма локуса D 11S2008 рядом с геном каталазы у больных гипертонией и ишемической болезнью сердца при инсулиннезависимом сахарном диабете в московской популяции// Генетика, 2000, 36 (3, 423-426).
11. The fifth of Joint National Committee on detection, evalation and treatment of high blood pressure . Arch. Intern.Med. 1993, 153,154-183
12. Swislocki A, Hoffman B, Reaven G: Insulin resistance glucose intolerance and hyper-insulinemia in patients with hypertension Am J Hypertens 1989,2.419-423
13. Marre M, Bernadet P, Gallois Y, et al: Relationship between Ang 1 converting enzyme gene polymorphism in the plasma levels, and diabetic complications. //Diabetes 1994, 43 : 384-388
14. Hollenberg NK: Genes hypertension and intermediate phenotypes. Curr Opin Cardiol 1996, 11: 457-463.
15. Носиков В.В., Чистяков Д.Д..Мамаева Г.Г, Щербачева Л.Н. Туракулов К.В.: Genes of antioxidant enzymes and macroangiopathy in NIDDM //Diabetologia 2000,43, suppl 1,A, 238,911 15.