

Streszczenie

Lek. Ewa Gątorska

OCENA WPŁYWU MUTACJI C34T ORAZ A860T GENU *AMPD1* (adenosine monophosphate deaminase 1) NA WYBRANE PARAMETRY KLINICZNE I BIOCHEMICZNE U CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 2 I CHOROBE WIĘNCOWĄ

Cel: Celem pracy była ocena częstości występowania mutacji C34T i A860T genu *AMPD1* (adenosine monophosphate deaminase 1) u pacjentów z chorobą wieńcową- CAD (coronary artery disease) z towarzyszącą cukrzycą typu 2- DM (diabetes mellitus) lub bez cukrzycy oraz analiza zależności genotyp-fenotyp obejmująca mutacje C34T i A860T genu *AMPD1* oraz cechy kliniczne z uwzględnieniem elementów zespołu metabolicznego oraz parametrów biochemicznych krwi.

Materiał i metody: Do grupy badanej zakwalifikowano 196 dorosłych pacjentów (54 kobiety i 142 mężczyzn), z cukrzycą typu 2 – DM i CAD w wieku od 40-70 lat, rozpoczynających leczenie w Poradni Diabetologicznej SPSK Nr2 PUM w Szczecinie. Kryterium włączenia pacjenta do grupy badanej była obecność DM 2 oraz CAD potwierdzonej koronarograficznie. Grupę kontrolną stanowiło 200 noworodków (w tym 96 chłopców) urodzonych w Katedrze Położnictwa, Ginekologii i Neonatologii PAM w Szczecinie w latach 2004-2005 jako populacyjna grupa kontrolna dla badań genetycznych. Kolejną grupę kontrolną stanowiło 136 pacjentów (27 kobiet i 109 mężczyzn), z chorobą wieńcową, bez cukrzycy z oznaczonymi genotypami C34T i A860T genu *AMPD1*. Badania genetyczne wykonano w Zakładzie Biochemii Klinicznej i Molekularnej PUM w Szczecinie. Materiał do badań stanowił genomowy DNA wyizolowany z leukocytów krwi obwodowej zestawem QIAapm® DNA Mini Kit (*Qiagen*). Wybrane do badań polimorfizmy C34T (rs17602729) oraz A860T (rs34526199) genu *AMPD1* były identyfikowane metodą minisekwencjonowania- PCR-SBE (single-base extension). Badania biochemiczne wykonano w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej SPSK Nr2 PUM w Szczecinie. Próbkę krwi żyłnej pobrane od każdego pacjenta grupy badanej [CAD(+)DM(+)] w warunkach na czczo były badane w celu oceny stężeń glukozy, HbA_{1c}, kreatyniny, mocznika oraz lipidogramu.

Wyniki: Pacjenci grupy badanej [CAD(+)DM(+)] w porównaniu z grupą kontrolną [CAD(+)DM(-)] byli starsi, mieli wyższy indeks masy ciała- BMI (body mass index), wyższą wartość stosunku talia biodra- WHR (waist to hip ratio), dłuższy czas trwania nadciśnienia tętniczego- HT (hypertension), wyższe stężenie glukozy na czczo- FPG (fasting plasma glucose), wyższe wartości e-GFR (estimated glomerular filtration rate), niższe stężenie kreatyniny, niższe stężenie cholesterolu całkowitego-Chol (total cholesterol) oraz Chol- HDL

(*high density lipoprotein*), wyższe stężenie TG (*triacylglycerols*). Ponadto, pacjentów grupy badanej [CAD(+)DM(+)] w porównaniu z grupą kontrolną [CAD(+)DM(-)] charakteryzował krótszy czas trwania CAD, mniejsza liczba OZW, rzadsze występowanie niewydolności serca-HF (*heart failure*) oraz istotnie częstsze występowanie wielonaczyniowej postaci CAD. Częstości genotypów i alleli polimorfizmu C34T *AMPDI* w grupie badanej [CAD(+)DM(+)] oraz w grupach kontrolnych [CAD(+)DM(-)] i noworodków, nie różniły się istotnie między analizowanymi grupami. Analizując częstości genotypów i alleli polimorfizmu A860T genu *AMPDI* w grupie badanej [CAD(+)DM(+)] oraz grupach kontrolnych [CAD(+)DM(-)] i noworodków wykazano, że częstość genotypu AT oraz allela T nie różniła się istotnie pomiędzy grupą badaną [CAD(+)DM(+)] a grupą kontrolną noworodków, ale w obu tych grupach była istotnie wyższa niż w grupie kontrolnej [CAD(+)DM(-)]. Analiza parametrów antropometrycznych i biochemicznych oraz historii choroby pacjentów z grupy badanej [CAD(+)DM(+)] podzielonych wg genotypu polimorfizmu C34T *AMPDI* wykazała, że w grupie badanej nosiciele allela T (CT+TT) w stosunku do homozygot CC mieli istotnie wyższe stężenie Chol, Chol- LDL, istotnie wcześniejszy wiek rozpoznania oraz dłuższy czas trwania CAD. Analiza parametrów antropometrycznych i biochemicznych oraz historii choroby u pacjentów z grupy badanej [CAD(+)DM(+)] podzielonych wg genotypu polimorfizmu A860T *AMPDI* wykazała, że w grupie badanej heterozygoty AT w stosunku do homozygot AA były istotnie starsze a objawy CAD pojawiły się u nich w starszym wieku. Analizując porównanie wieku rozpoznania DM oraz CAD u pacjentów grupy badanej [CAD(+)DM(+)] w zależności od kombinacji genotypów polimorfizmów C34T i A860T *AMPDI* wykazano, że pacjenci z kombinacją 860AT, 34CC byli starsi od homozygot typu dzikiego- WT (*wild-type homozygotes*) (z kombinacją 34CC, 860AA) oraz od pacjentów z kombinacją 34CT, 860AA, a CAD rozpoznano u nich w starszym wieku niż u pacjentów WT i z kombinacją 34CT, 860AA. Pacjenci z kombinacją 860AT, 34CC w stosunku do tych z kombinacją 34CT, 860AA mieli istotnie dłuższą różnicę czasu upływającego od rozpoznania DM do rozpoznania CAD, natomiast wiek rozpoznania DM nie różnił się istotnie pomiędzy kombinacjami genotypów.

Wnioski: Na podstawie wykonanych badań ustalono następujące wnioski:

- ↳ Mniejsza częstość allela 860T *AMPDI* u pacjentów z CAD bez DM niż u noworodków, ale taka sama u pacjentów z CAD i DM jak u noworodków, w połączeniu z obserwacją, że objawy CAD u nosicieli allela 860T z DM pojawiają się później niż u homozygot 860AA z DM, skłaniają do sformułowania hipotezy, że allel 860T *AMPDI* chroni przed CAD, ale tylko osoby bez DM, natomiast przy obecności DM wpływ ochronny znika lub jest ograniczony tylko do osób młodych.

- 2) Obserwowany u pacjentów z DM istotnie wcześniejszy wiek rozpoznania CAD wśród nosicieli allelela 34T *AMPDI*, a późniejszy wśród nosicieli allelela 860T w odniesieniu do homozygot typu dzikiego (34CC, 860AA), sugerują przeciwstawny wpływ alleli 34T i 860T na wiek ujawnienia się CAD u osób z DM.
- 3) Genotypy C34T i A860T *AMPDI* nie wydają się być związane z obecnością poszczególnych antropometrycznych i biochemicznych cech zespołu metabolicznego u pacjentów z CAD i towarzyszącą DM.