

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐA HÌNH KIỂU GEN AGT M235T VỚI BỆNH THẬN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Trần Thị Thu Hương^{1,2,✉}, Trần Văn Khánh³, Đặng Thị Việt Hà³

Nguyễn Thọ Anh⁴, Nguyễn Quý Hoài³

¹Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam

²Bệnh viện Xanh Pôn

³Trường Đại học Y Hà Nội

⁴Trường Đại học Việt Pháp

Bệnh thận đái tháo đường là một bệnh mạn tính có nguy cơ gây gia tăng các biến chứng về tim mạch cũng như tỷ lệ tử vong cho người đái tháo đường. Mục tiêu nghiên cứu xác định mối liên quan giữa đa hình gen AGT M235T với bệnh thận đái tháo đường. Nghiên cứu trên 237 người đái tháo đường typ 2 được chia làm 2 nhóm: nhóm bệnh (117 người) là những người bị bệnh thận đái tháo đường theo tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ của nghiên cứu. Nhóm chứng (120 người) là những người không mắc bệnh thận sau 10 năm bị đái tháo đường. Kết quả nghiên cứu cho thấy: nhóm bệnh có tỷ lệ bệnh nhân nữ là 57,3% (n = 67), tuổi trung bình nhóm bệnh là $68,3 \pm 8,2$ tuổi. Đa hình AGT M235T có tỷ lệ CC, (CT,TT) lần lượt là 88%, 12% ở nhóm bệnh và 83,3%, 16,7% ở nhóm chứng. Trung bình mức lọc cầu thận của bệnh nhân bệnh thận đái tháo đường có kiểu gen CC là $49,9 \pm 20,6$ mL/phút/1,73m² và bệnh nhân có kiểu gen (CT,TT) là $63,4 \pm 15,2$ mL/phút/1,73m², (p < 0,05). Chưa ghi nhận có mối liên quan giữa đa hình AGT M235T và bệnh thận đái tháo đường

Từ khóa: AGT, M235T, bệnh thận đái tháo đường, đái tháo đường typ 2.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh thận đái tháo đường (BTĐTD) là một bệnh thận mạn tính có nguy cơ gây gia tăng các biến chứng về tim mạch cũng như tỷ lệ tử vong cho người đái tháo đường. Ở Nhật, bệnh thận đái tháo đường chiếm 43,2% trong tổng số những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối cần điều trị thay thế thận.¹ Bệnh là một gánh nặng về kinh tế cho bệnh nhân cũng như gia đình và xã hội.

Hệ thống renin - angiotensin - aldosteron

(RAAS) là một hệ thống nội tiết cân bằng nội môi, có tầm quan trọng trong việc điều hoà huyết áp và duy trì cân bằng nước và điện giải trong cơ thể con người.² Sự tăng hoạt hoá hệ RAAS có nguy cơ phát triển bệnh thận mạn tính ở người đái tháo đường, bên cạnh những hiệu quả điều trị của các thuốc ức chế hệ RAAS đã làm chậm sự tiến triển của bệnh thận đái tháo đường thì ở một số bệnh nhân mặc dù được kiểm soát đường huyết và huyết áp nhưng bệnh thận mạn tính vẫn tiến triển đến suy thận giai đoạn cuối khiến người ta nghĩ đến nghiên cứu di truyền ở người bệnh thận đái tháo đường.³

Đa hình các gen trên hệ thống RAAS đã được nhiều nhà khoa học quan tâm nghiên

Tác giả liên hệ: Trần Thị Thu Hương,
Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam
Email: tranthithuhuong0710@gmail.com

Ngày nhận: 20/10/2020

Ngày được chấp nhận: 31/12/2020

cứu trong những năm vừa qua, trong đó có gen AGT nằm trên nhiễm sắc thể số 1, mã hoá glycoprotein AGT được tạo ra ở gan, là tiền chất cho quá trình chuyển dạng thành angiotensin II gây tăng huyết áp và tổn thương lớp tế bào có chân của cầu thận.² Sự nhạy cảm di truyền của gen AGT M235T với bệnh thận mạn và bệnh thận do đái tháo đường đã được ghi nhận ở một số dân tộc.⁴⁻⁷ Hiện nay, tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào về mối liên quan của các gen trên hệ thống RAAS với bệnh thận đái tháo đường. Nghiên cứu của chúng tôi nhằm đóng góp trong sự hiểu biết về nền tảng di truyền học của người Việt Nam. Vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu: Nghiên cứu xác định mối liên quan giữa đa hình gen AGT M235T với bệnh thận đái tháo đường ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhân đái tháo đường typ 2 điều trị ngoại trú tại Khoa khám bệnh - Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn, được chia thành 2 nhóm:

Nhóm bệnh:

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân bị BTĐTD: xét nghiệm có albumin niệu dương tính từ 3 đến 6 tháng trở lên, và:

- Có hồ sơ khám chữa bệnh và đang sử dụng các thuốc điều trị đái tháo đường theo đơn của bác sỹ bao gồm các thuốc điều trị hạ glucose máu bằng đường uống và/hoặc Insulin tiêm.

- Bệnh nhân có hoặc không đang điều trị tăng huyết áp, các thuốc điều trị tăng huyết áp nếu có bao gồm có hoặc không sử dụng các thuốc ức chế hệ RAAS.

- Chưa điều trị bằng các phương pháp thay thế thận suy (thận nhân tạo, lọc màng bụng

hoặc ghép thận);

- Không sử dụng các thuốc điều trị có ảnh hưởng đến các biến số nghiên cứu như chỉ số huyết học, albumin máu.

- Bệnh nhân được lấy máu ngoại vi phân tích đa hình của gen AGT: Mẫu máu lấy phân tích gen trước thời điểm bệnh nhân được xử trí can thiệp lọc máu hay truyền các chế phẩm máu.

- Bệnh nhân được giải thích và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Tăng huyết áp trước khi mắc đái tháo đường; Tăng huyết áp nặng kiểm soát kém; Tăng glucose máu nặng và cấp tính; Bệnh nhân mắc các nguyên nhân khác có thể gây tăng bài tiết albumin niệu thoáng qua như các bệnh nhiễm khuẩn cấp tính: nhiễm khuẩn tiết niệu, viêm gan, suy gan, bệnh thận tiến triển nhanh...

- Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Nhóm chứng:

- Người bệnh có thời gian mắc đái tháo đường typ 2 từ 10 năm trở lên;

- Nhóm chứng được hỏi bệnh, thăm khám và làm xét nghiệm (creatinin máu, tổng phân tích nước tiểu và định lượng microalbumin niệu) để loại trừ có bệnh lý thận.

- Các đối tượng lựa chọn vào nhóm chứng được tiến hành lấy máu toàn phần phân tích gen AGT tương tự như nhóm bệnh nhân bị bệnh thận đái tháo đường.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu bệnh chứng.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 07/2015 đến 08/2018

Địa điểm nghiên cứu: Tại Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn và Trung tâm Gen - Protein Trường Đại học Y Hà Nội.

Phương pháp chọn mẫu và cỡ mẫu: Chọn

mẫu thuận tiện. Trong quá trình nghiên cứu, chúng tôi lựa chọn được 117 bệnh nhân bị ĐTĐTĐ và 120 người đại tháo đường typ 2 không bị bệnh thận làm đối chứng với tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ kể trên.

Các bước tiến hành nghiên cứu: Sau khi khám sàng lọc để xác định bệnh theo tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh, bệnh nhân được giải thích về nghiên cứu và ký tên vào bản đồng thuận tham gia nghiên cứu. Thu thập các biến số nghiên cứu theo bệnh án mẫu qua hỏi bệnh sử, tiền sử có hội chứng diễn tiến bệnh, khám lâm sàng và xét nghiệm.

Tiêu chuẩn đánh giá xác định có microalbumin niệu dương tính:

- Xác định chỉ số ACR = microalbumin niệu (mg/L)/ creatinin niệu (g/L)

- Bình thường chỉ số ACR < 30mg/g, microalbumin niệu (+) khi chỉ số ACR trong khoảng (30 - 299 mg/g) và albumin niệu đại thể lâm sàng hoặc macroalbumin (+) khi ACR ≥ 300 mg/g.

Quy trình tách, chiết, phân tích DNA và đa hình gen *AGT M235T*:

- DNA được tách chiết từ máu toàn phần theo phương pháp Phenol/Chloroform/Isoamylalcohol. Kiểm tra độ tinh sạch trên máy Nanodrop 1000.

- Sử dụng kỹ thuật enzym cắt giới hạn RFLP-PCR. Vùng trình tự đích chứa đa hình *M235T Exon 2* gen *AGT* được khuếch đại bằng kỹ thuật PCR, tiến hành phản ứng PCR với cặp mồi đặc hiệu được cung cấp bởi Intergrated DNA Technologies (Mỹ):

F: 5'- GAT GCG CAC AAG GTC CTG-3'

R: 5'- CAG GGT GCT GTC CAC ACT GGC TCG C-3'

Enzym *Bst*UI nhận biết cắt (GA↓CG) tại vị trí

codon 235. Điện di sản phẩm trên agarose 3% với đệm TBE 1X và chụp hình bằng hệ thống EC3 Imaging system. Kết quả xác định đa hình gen *AGT M235T* có kiểm chứng bằng kỹ thuật giải trình tự gen.

3. Xử lý số liệu

Nghiên cứu phân tích số liệu được thực hiện trên phần mềm SPSS 21.0. Test Pearson Chi-square và/hoặc test Fisher's Exact được sử dụng cho so sánh tỷ lệ phần trăm tùy thuộc là so sánh hai hay nhiều tỷ lệ với nhau. Mann-Whitney hoặc Kruskal-Wallis test được sử dụng khi so sánh các mức độ khác nhau.

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, hoặc phân tích nguy cơ mắc bệnh sử dụng tỷ suất chênh OR với khoảng tin cậy 95%CI.

4. Đạo đức nghiên cứu

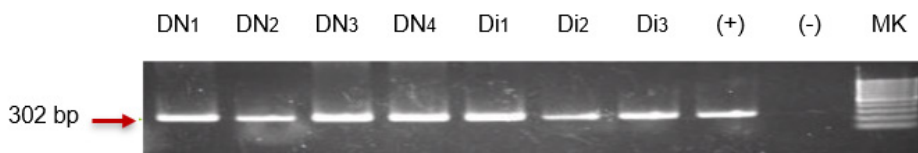
Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh của Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam (Quyết định số 774/QĐ-HVYDHCTVN ký ngày 23/6/2015). Nghiên cứu thực hiện trung thực, chính xác, đảm bảo tính bí mật của thông tin.

III. KẾT QUẢ

Có 237 người đại tháo đường typ 2 được lựa chọn theo các tiêu chí lựa chọn và tiêu chí loại trừ của nghiên cứu, trong đó nhóm bệnh có 117 bị ĐTĐTĐ và nhóm chứng có 120 người mắc đại tháo đường typ 2 từ 10 năm trở lên không bị bệnh thận. Nhóm chứng được lựa chọn có độ tuổi và tỷ lệ giới tương đồng với nhóm bệnh, phù hợp với nghiên cứu bệnh chứng.

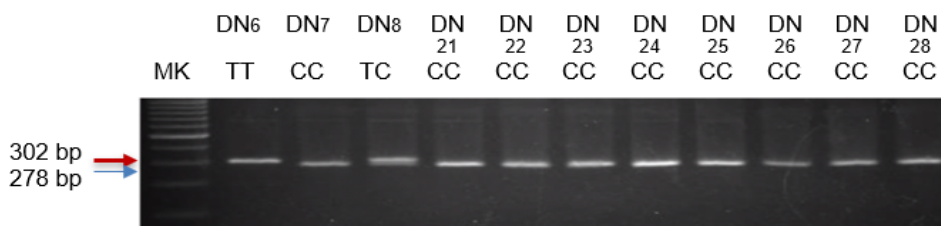
Xác định kiểu gen đa hình *M235T*

Kết quả điện di cho thấy băng sản phẩm PCR sáng rõ và có kích thước đúng như tính toán là 302bp (Hình 1).



Hình 1. Sản phẩm PCR

MK: thang chuẩn 100 bp, (-) Mẫu chứng âm tính; (+) mẫu chứng dương tính; DN1-DN4 sản phẩm khuếch đại của nhóm bệnh.



Hình 2. Hình ảnh điện di sản phẩm cắt đoạn gen chứa đa hình M235T gen AGT bằng enzym *Bst*UI trên các mẫu nghiên cứu

MK: thang chuẩn 100 bp.

Sản phẩm PCR mang SNP M235T của gen AGT: kiểu gen TT tương ứng với sản phẩm có kích thước 302 bp; Kiểu gen CC tương ứng với sản phẩm có kích thước 278 bp; Kiểu gen TC tương ứng với sản phẩm có kích thước 302 và 278 bp (Hình 2).

Bảng 1. Bảng thống kê kiểu gen và tần số alen đa hình kiểu gen AGT M235T

	Kiểu gen			Tần số alen		Giá trị p	HWE
	CC	CT	TT	C	T		
Nhóm bệnh (n = 117)	103	13	1	0,936	0,064	0,958	+
Nhóm chứng (n = 120)	100	18	2	0,908	0,092	0,881	+
Tổng số (n = 237)	203	31	3	0,922	0,078	0,741	+

Kết quả xác định kiểu gen và tần số alen của đa hình M235T gen AGT của 237 mẫu nghiên cứu được thống kê ở (Bảng 1). Phân tích thống kê cho thấy sự phân bố kiểu gen của đa hình M235T gen AGT tuân theo định luật cân bằng Hardy–Weinberg equation (HWE) trên cả nhóm bệnh, nhóm chứng và trên toàn bộ đối tượng nghiên cứu ($p > 0,05$).

Bảng 2. Một số đặc điểm lâm sàng và hoá sinh máu, hoá sinh nước tiểu của bệnh nhân bị bệnh thận đái tháo đường mang các kiểu gen AGT M235T

Đặc điểm (Trung bình \pm SD); (n %)	Tổng (n = 117)	Kiểu gen AGT M235T		p
		CC (n = 103)	TC +TT (n = 14)	
Lâm sàng				
Tuổi (năm)	68,4 \pm 8,2	68,5 \pm 8,3	67,6 \pm 7,8	0,705
BMI	24,4 \pm 2,6	24,3 \pm 2,6	24,4 \pm 2,3	0,938

Đặc điểm (Trung bình \pm SD); (n %)	Tổng (n = 117)	Kiểu gen <i>AGT M235T</i>		p
		CC (n = 103)	TC +TT (n = 14)	
Giới tính (Nữ)	67(57,3%)	60(58,3%)	7(50%)	0,766
HA tâm thu (mmHg)	143,7 \pm 14,5	143,3 \pm 14,4	146,4 \pm 15,9	0,452
HA tâm trương (mmHg)	83,3 \pm 7,1	83,6 \pm 7,1	81,4 \pm 6,6	0,285
SD thuốc ACE/AT1	77(65,8%)	67(65%)	10(71,4%)	0,863
SD \geq 3 thuốc hạ HA	28(24%)	25(24,3%)	3(21,4%)	0,127
Chức năng thận				
ACR \geq 300 mg/g	59 (50,4%)	53(51,5%)	6(42,9%)	0,750
MLCT (ml/phút)	51,5 \pm 20,7	49,9 \pm 20,8	63,4 \pm 15,2	0,022*
Na ⁺ máu (mmol/l)	135,6 \pm 2,8	135,7 \pm 2,8	134,9 \pm 2,3	0,384
K ⁺ máu (mmol/l)	4,1 \pm 0,5	4,1 \pm 0,5	3,9 \pm 0,4	0,136
Cl ⁻ máu (mmol/l)	102 \pm 3,5	102,2 \pm 3,5	100,7 \pm 3,2	0,131

*Có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

HA: huyết áp; SD: sử dụng; MLCT: mức lọc cầu thận

Bệnh nhân có đa hình kiểu gen *CT*, *TT* của gen *AGT M235T* có trung bình mức lọc cầu thận cao hơn bệnh nhân có kiểu gen đồng hợp tử *CC*, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Không ghi nhận sự khác biệt về trung bình huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương cùng các thuốc điều trị huyết áp đang sử dụng cũng như trung bình điện giải đồ giữa các kiểu gen *AGT M235T* của bệnh nhân với $p > 0,05$.

Bảng 3. Các kiểu gen *SNP M235T* của gen *AGT* và nguy cơ bị bệnh thận đái tháo đường

Kiểu gen và alen	Nhóm bệnh (n = 117)		Nhóm chứng (n = 120)		OR (95%CI)	
	n	%	n	%		
Alen	C	219	93,6	218	90,8	1
	T	15	6,4	22	9,2	0,7 (0,34 – 1,34)
Kiểu gen	CC	103	88	100	83,3	1
	CT + TT	14	12	20	16,7	0,7 (0,32 – 1,42)

Người mang alen *T* và kiểu gen đồng hợp tử *TT* của gen *AGT* nguy cơ bị bệnh thận đái tháo đường chỉ bằng 0,7 lần so với người mang kiểu gen đồng hợp tử *CC* nhưng chưa có ý nghĩa thống kê.

IV. BÀN LUẬN

Đa hình kiểu gen *AGT M235T* trong nghiên cứu của chúng tôi được xác định là *AGT*

M235T CC, *CT*, *TT*; Phân bố các kiểu gen đa hình *M235T gen AGT* trong quần thể nghiên cứu của chúng tôi tuân theo định luật cân bằng HWE trên cả nhóm bệnh, nhóm chứng và trên toàn bộ đối tượng nghiên cứu ($p > 0,05$).

Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ kiểu gen đồng hợp tử *CC* và kiểu gen mang alen *T* (*CT+TT*) của 2 nhóm bệnh và nhóm chứng lần lượt là 88%, 12% và 83,3%, 16,7%. Kết

quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ người mang alen *T* và kiểu gen *TT* thấp hơn tỷ lệ người mang kiểu gen *CC* ở cả 2 nhóm bệnh và nhóm chứng, tương đồng với kết quả của Nabil Mtiraoui và cộng sự.⁸

Tăng huyết áp góp phần gia tăng tỷ lệ mắc các biến chứng về tim mạch cũng như phát triển bệnh thận đái tháo đường, việc kiểm soát huyết áp ở những bệnh nhân này thường được phối hợp cùng các biện pháp kiểm soát glucose máu nhằm giảm nồng độ angiotensin II và huyết áp. Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ khuyến cáo người bệnh đái tháo đường có huyết áp $\geq 140/90$ mmHg cũng như có microalbumin niệu dương tính ($ACR \geq 30$ mg/g) và/hoặc mức lọc cầu thận < 60 mL/phút/1,73 m² nên sử dụng các thuốc ức chế hệ RAAS.⁹

Bệnh nhân bị bệnh thận đái tháo đường trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ tăng huyết áp là 100%, trong đó tỷ lệ bệnh nhân đang sử dụng các thuốc điều trị nhóm ức chế hệ RAAS ở các kiểu gen đồng hợp tử *CC* và kiểu gen alen *T* (*CT+TT*) lần lượt là 65% và 71,4%. Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng từ 3 loại thuốc điều trị huyết áp trở lên ở kiểu gen đồng hợp tử *CC* chiếm 24,3% và các kiểu gen alen *T* (*CT+TT*) là 15,4%. Huyết áp tâm thu kiểm soát được ở bệnh nhân có kiểu gen đồng hợp tử *CC* và kiểu gen alen *T* (*CT+TT*) là 143,3 mmHg và 146,4 mmHg. Huyết áp tâm trương kiểm soát được ở bệnh nhân mang kiểu gen đồng hợp tử *CC* và kiểu gen alen *T* (*CT+TT*) là $83,6 \pm 7,1$ mmHg và $81,4 \pm 6,6$ mmHg.

Nghiên cứu phân tích của Smyth LJ và cộng sự (2019)¹⁰ trên kết quả nghiên cứu của 33 nghiên cứu về mối liên quan giữa các biến thể gen *AGT M235T* với nguy cơ mắc bệnh thận mạn và bệnh thận đái tháo đường cho thấy, người Châu Âu mang alen *T* gen *AGT* nguy cơ mắc bệnh thận giai đoạn cuối thấp hơn so với những người mang alen *C*. Ở một nghiên

cứu phân tích khác kết quả nhận thấy có nguy cơ mắc bệnh thận giai đoạn cuối ở người da trắng bị bệnh thận do đái tháo đường typ 2 có kiểu gen alen *T* gen *AGT* nhưng nguy cơ này không rõ rệt ở người Châu Á và người Châu Phi.⁷ Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trung bình mức lọc cầu thận của bệnh nhân có kiểu gen alen *T* (*CT+TT*) là 64,3 mL/phút/1,73 m² cao hơn so với trung bình mức lọc cầu thận của bệnh nhân có kiểu gen đồng hợp tử *CC*, trung bình mức lọc cầu thận của bệnh nhân có kiểu gen đồng hợp tử *CC* gen *AGT* là 49,9 mL/phút/1,73 m², sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p = 0,02$). Tuy nhiên, so sánh giữa 2 nhóm bị bệnh thận đái tháo đường và nhóm chứng kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chưa có mối liên quan có ý nghĩa thống kê về nguy cơ mắc bệnh thận đái tháo đường ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 giữa người có kiểu gen *AGT M235T* (*CT,TT*) so với người có kiểu gen đồng hợp tử *CC* ($OR: 0,7; 95\%CI: 0,32 - 1,42$).

V. KẾT LUẬN

Đa hình kiểu gen *AGT M235T* không có mối liên quan với bệnh thận đái tháo đường trong nghiên cứu của chúng tôi ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có ghi nhận bệnh nhân bị bệnh thận đái tháo đường có kiểu gen *AGT M235T* đồng hợp tử *CC* có mức lọc cầu thận thấp hơn bệnh nhân bị bệnh thận đái tháo đường mang alen *T* với $p < 0,05$.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Ban giám đốc Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn, các bác sĩ và điều dưỡng Khoa Khám bệnh, Khoa Sinh hóa Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn và Trung tâm Gen-Protein Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện cho chúng tôi trong quá trình nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Masakane I, Taniguchi M, Nakai S, et al. Dialysis Data Report 2016, JS Annual DT Renal Data Registry. *Renal Replacement Therapy*. 2018; 4 - 45.
2. Wu C, Lu H, Cassis LA, et al. Molecular and Pathophysiological Features of Angiotensinogen: A Mini Review. *N Am J Med Sci (Boston)*. 2011; 4(4): 183 - 190.
3. Gnudi L Goldsmith D. Renin angiotensin aldosterone system (RAAS) inhibitors in the prevention of early renal disease in diabetes. *F1000 Rep*. 2010; 2(18): 2-18.
4. Campbell CY Fang BF Guo X et al. Associations between genetic variants in the ACE AGT AGTR1 and AGTR2 genes and renal function in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Nephrol*. 2010; 32(2): 156 - 162.
5. Reis KA, Ebinc FA, Koc E. Association of the angiotensinogen M235T and APO E gene polymorphisms in Turkish type 2 diabetic patients with and without nephropathy. *Ren Fail* 2011; 33(5): 469 - 474
6. Osawa N, Koya D, Araki S. Combinational effect of genes for the renin-angiotensin system in conferring susceptibility to diabetic nephropathy. *J Hum Genet*. 2007; 52(2): 143 - 151.
7. Zhou TB, Yin SS, Qin YH. Association of angiotensinogen M235T gene polymorphism with end-stage renal disease risk: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2013; 40(2): 765 - 772.
8. Mtiraoui N, Ezzidi I, Turki A, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system genotypes and haplotypes affect the susceptibility to nephropathy in type 2 diabetes patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011; 12(4): 572 - 580.
9. American Diabetes Association. 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(1): 105 - 118.
10. Smyth LJ, Canadas-Garre M, Cappa RC, et al. Genetic associations between genes in the renin-angiotensin-aldosterone system and renal disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019; 9(4): 762 - 777.

Summary

THE STUDY ON THE RELATIONSHIP BETWEEN THE AGT GENE M235T POLYMORPHISM AND DIABETIC KIDNEY DISEASE

This study was conducted to assess the association of the Angiotensinogen (AGT) gene polymorphisms *M235T* in diabetic kidney disease (DKD). The study was performed on 237 patients diagnosed with type 2 diabetes who agreed to perform ACR and RFLP-PCR tests from July 2015 to August 2018. The study group consisted of 117 patients with DKD, while the control group included 120 patients who are without DKD but have had type 2 diabetes for more than 10 years. The mean age of the participants was 68.3 years of age \pm 8.2 years. Among 117 DKD patients, 50 (42.7%) were male and 67 (57.3%) were female. For *M235T* polymorphism of DKD, the frequencies of CC and (CT, TT) genotypes were 88% (n = 103) and 12% (n = 14); mean eGFR = 51.5 \pm 20.6 ml/minute/1.73 m². Compared to the control group, risks of diabetic kidney disease were lower for T genotypes (CT, TT)

with CC (OR: 0.7, 95% CI: 0.34 - 1.34) and CC (OR: 0.7, 95% CI: 0.32 - 1.42). In conclusion, *AGT M235T* polymorphisms are not associated with DKD in our subset of type 2 diabetes patients. Our results contribute to the better understanding of the genetic background of diabetic kidney disease.

Keywords: *AGT*, *M235T*, Diabetic Kidney Disease, type 2 diabetes.